

# **Coinfection VIH-VHC VIH-VHB**

**M. Bourlière**

**27 Mai 2005**

# Introduction

- **Fréquence des co-infections VIH/VHB/ VHC .**
- **Amélioration du pronostic de l'infection à VIH grâce aux ARV et HAART.**
- **Emergence des problèmes liés aux VHB et VHC chez les patients VIH.**
- **8,6%** des hospitalisations chez VIH en rapport avec hépatopathie

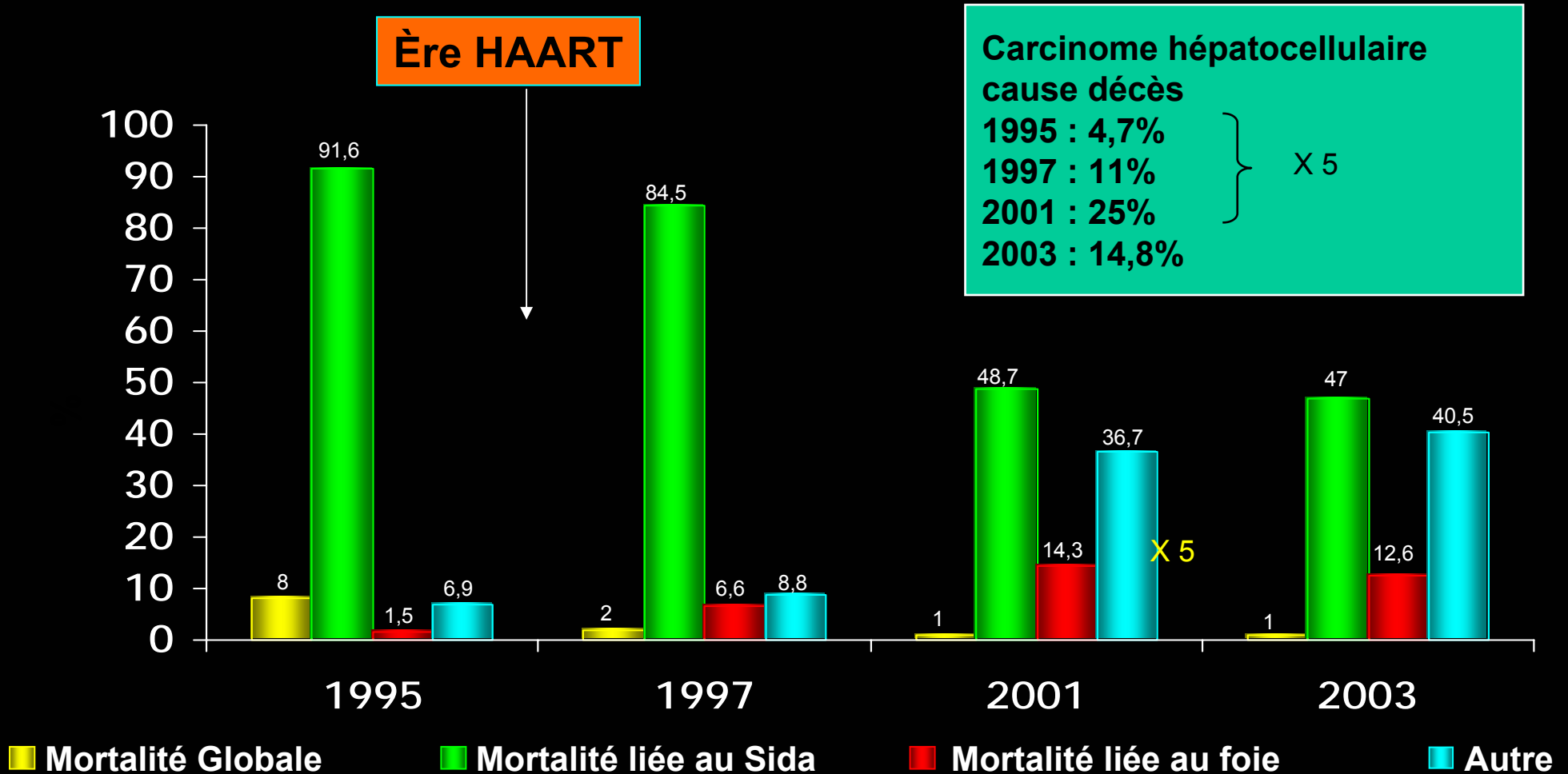
# Introduction

- Infection à VHB ou VHC modifie-t-elle l 'histoire naturelle du VIH?
- Infection à VIH modifie-t-elle l 'histoire naturelle du VHB , VHC et la réponse au traitement?
- Les ARV modifient-ils la co-infection?

# **Poids global des maladies liées à des infection virales sanguines**

	<b>Nombre estimé d'infections chroniques</b>
<b>VHB</b>	<b>370 millions</b>
<b>VHC</b>	<b>130 millions</b>
<b>VIH</b>	<b>40 millions</b>
<b>VIH-VHB</b>	<b>2-4 millions</b>
<b>VIH-VHC</b>	<b>4-5 millions</b>

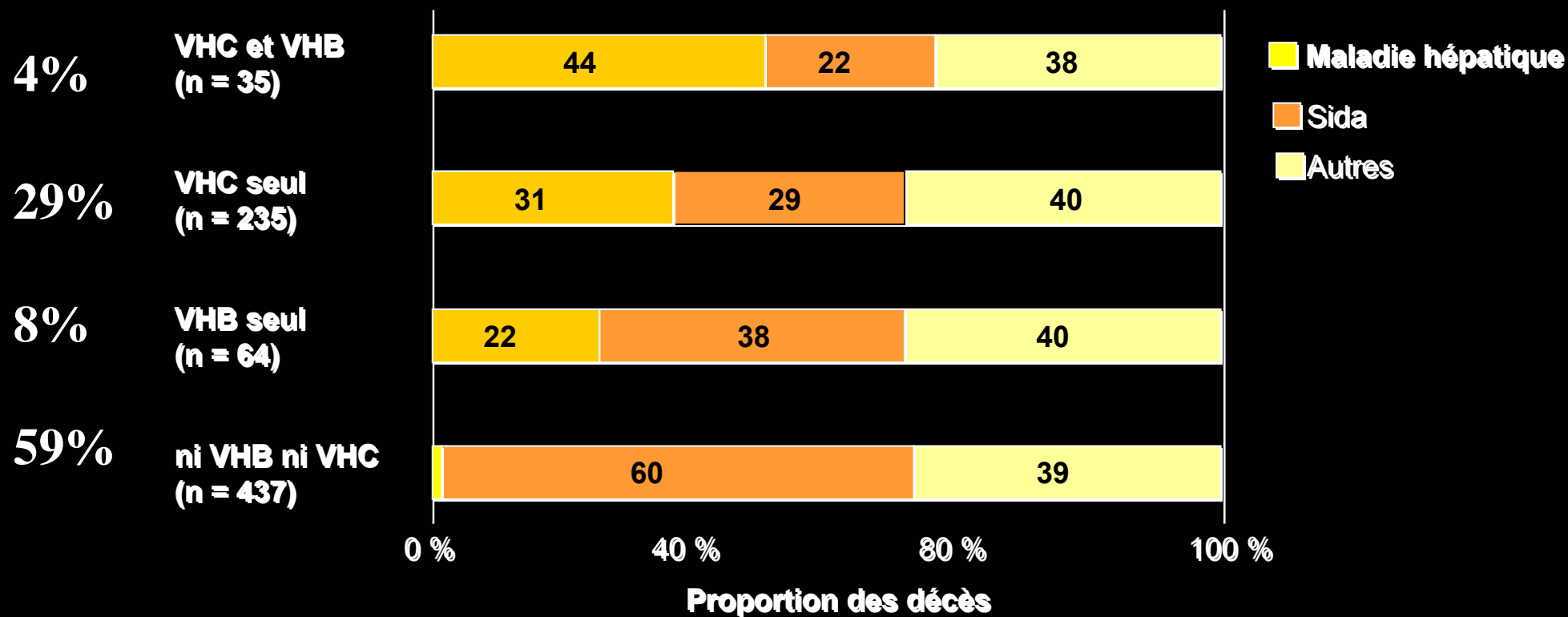
# Mortalité hépatique chez les patients VIH en France (Étude du groupe GERMIVIC)



# Mortalité chez les patients VIH coïnfectés par VHC/VHB

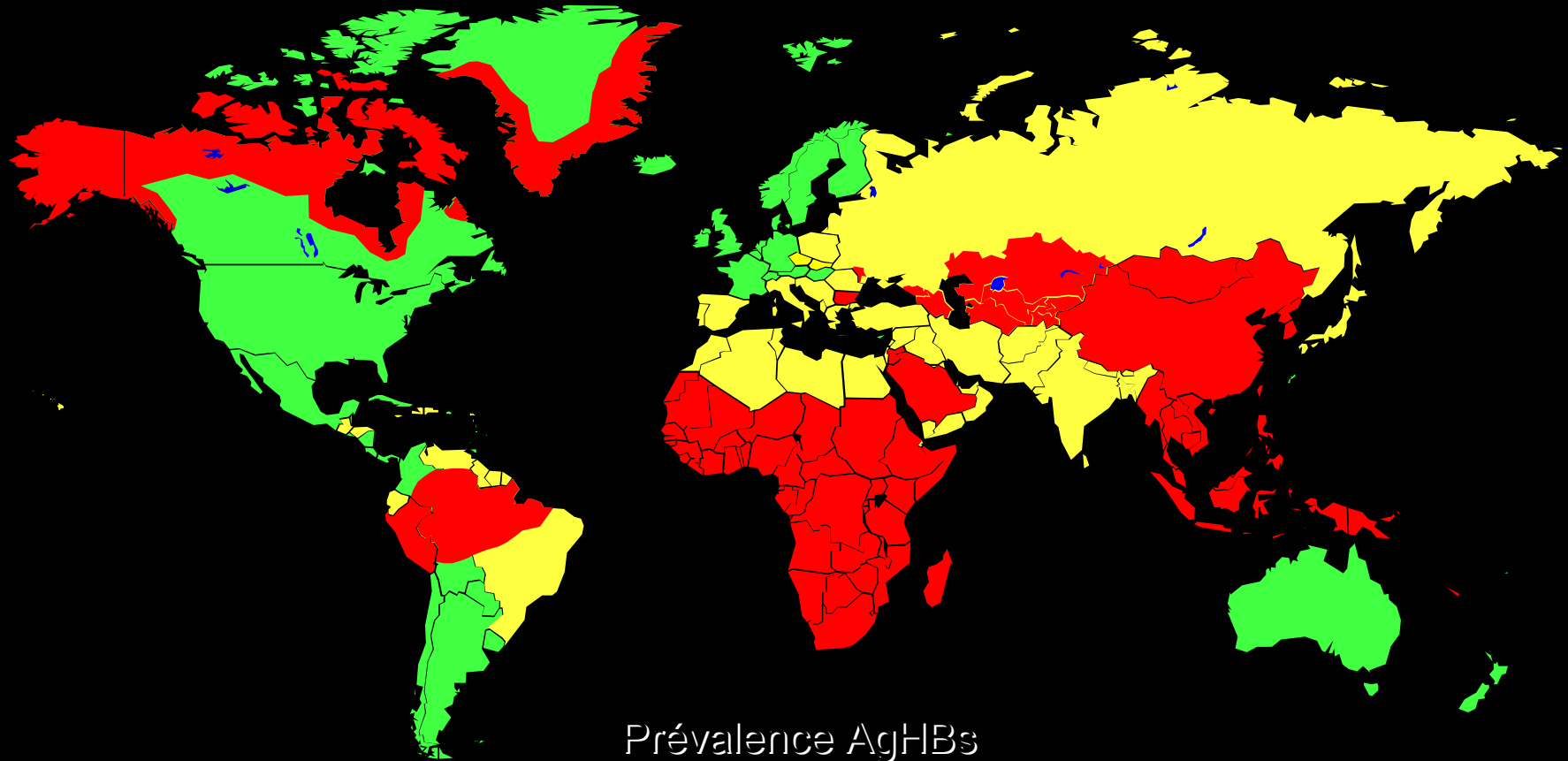
- Enquête mortalité 2000 : 822 patients infectés par le VIH décédés en 2000 dont le statut pour le VHB et le VHC étaient connus

## Causes de décès



# Epidémiologie

# Distribution géographique des infections à VHB chroniques



Prévalence AgHBs

- $\geq 3\%$  - Haute
- 2-7% - Intermédiaire
- $< 2\%$  - Basse

# Différence globale dans les types de transmission du VHB

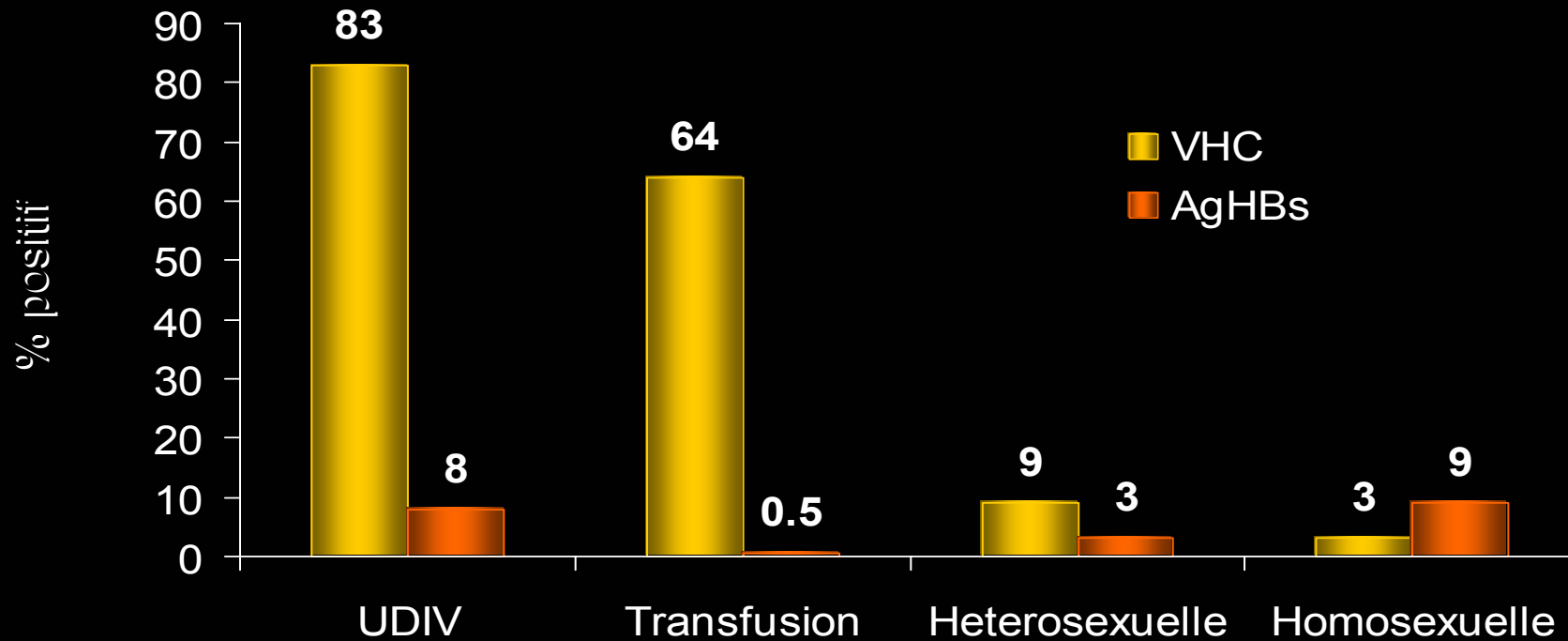
Endémie	Age à la contamination	Modes primaires de transmission
Haute	Enfants Nouveaux nés	Périnatal, horizontal, matériel souillé, sang non screené
Intermédiaire	Tout groupe d'âge	Périnatal, horizontal, matériel souillé, sexuelle, UDIV
Basse	Adolescents Adultes	Sexuelle, UDIV

# Prevalence du VHB, VHC et VIH dans des populations spécifiques

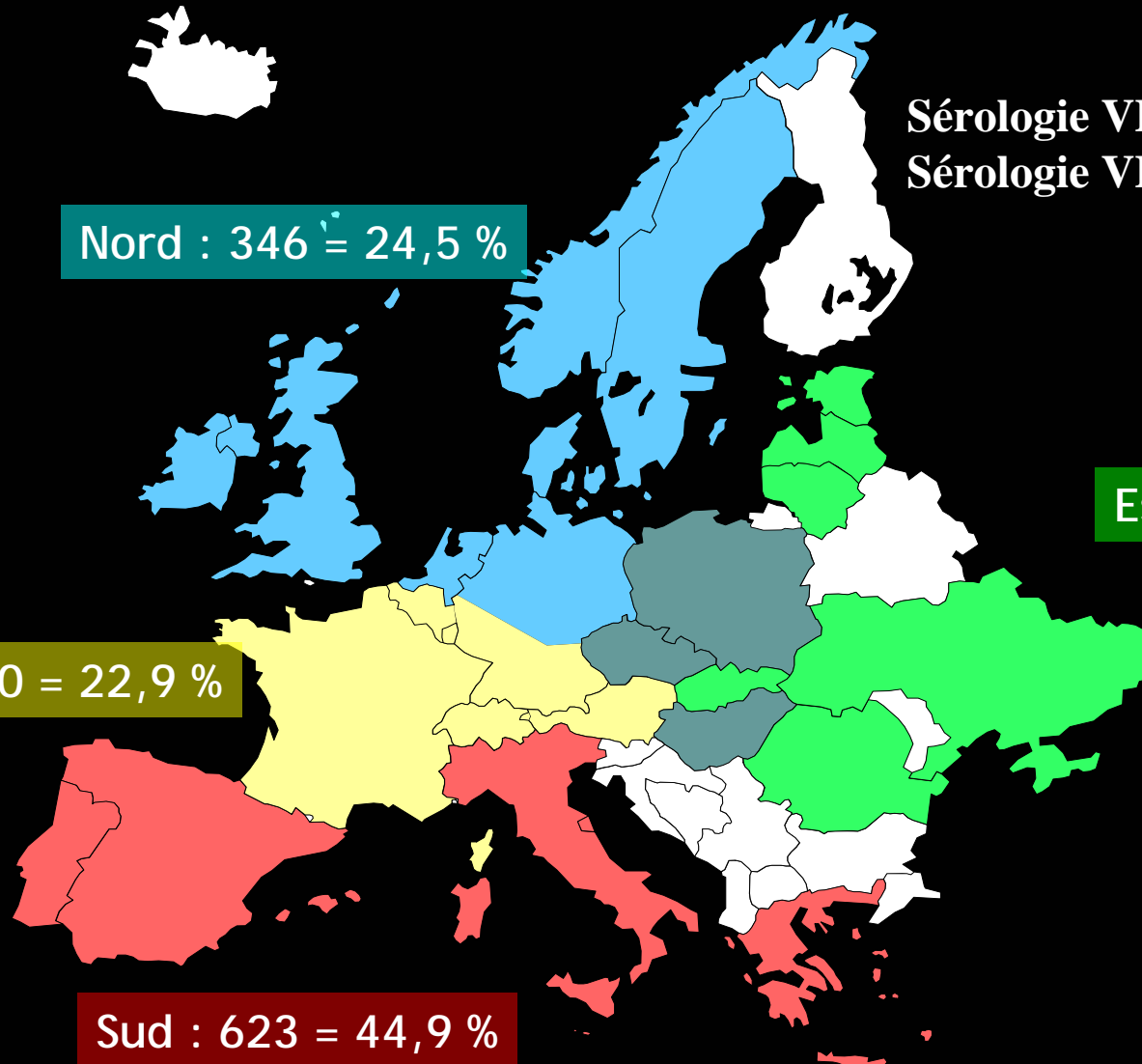
	Pourcentage positive			
	Ag HBs	Anti-VHB	Anti-VHC	VIH
Toxicomanes IV	2-10	60-80	70-90	10-40
Toxicomanes non IV	2-3	20	12-35	5-9
Homosexuels	5-8	40-60	3-5	20-40
Prostitués				
Thaïlande	11	69	2	11
Espagne (par Afrique)	4	35	0,8	5
(par Amérique du Sud)	0,3	8	0,1	0,7

# Prevalence de l'AgHBs et VHC

## Chez des patients VIH+ selon le facteur de risque



# Prévalence du VHC chez les patients infectés par le VIH (Etude EUROSIDA)



Sérologie VHC (+) : 34 % (1 685 / 4 957 pts)  
Sérologie VHB (+) : 9 % (530 / 5 883 pts)

# Interactions VIH / VHB

# Interactions VIH / VHB

- **Présence dans les mêmes liquides de sécrétion**
- **Mêmes modes de transmission**
- **Mêmes groupes à risques**
- **90% des patients VIH ont un marqueur VHB**
- **10% sont Ag HBs**  
**mais plus ont ADN VHB +**

# **Influence du VHB sur VIH**

- **Augmentation de la réplication VIH in vitro.**
- **Séroconversion VIH 2x supérieure en cas de marqueur VHB (Twu, 1993)**

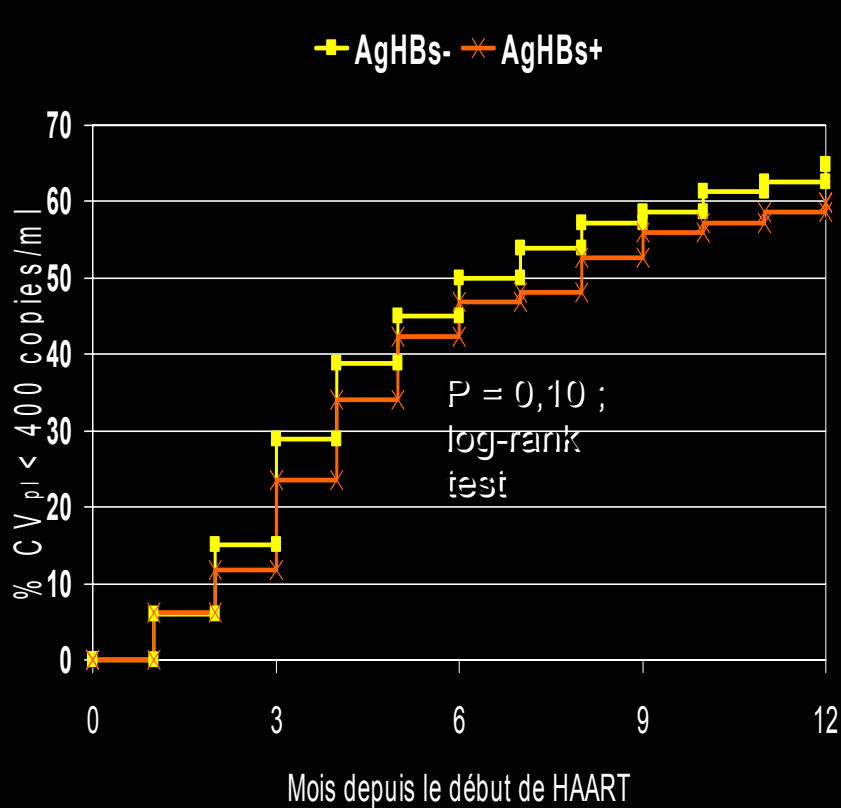
# Influence du VHB sur l'infection VIH

- Pas de preuve que le VHB affecte la progression de l'infection VIH
- Pas de preuve que le VHB altère la réponse aux ARV

# Cohorte EuroSIDA : réponse à une HAART

## Kaplan-Meier : délai pour CV<sub>pl</sub> < 400 copies/ml et délais pour 50 % d'augmentation des CD4

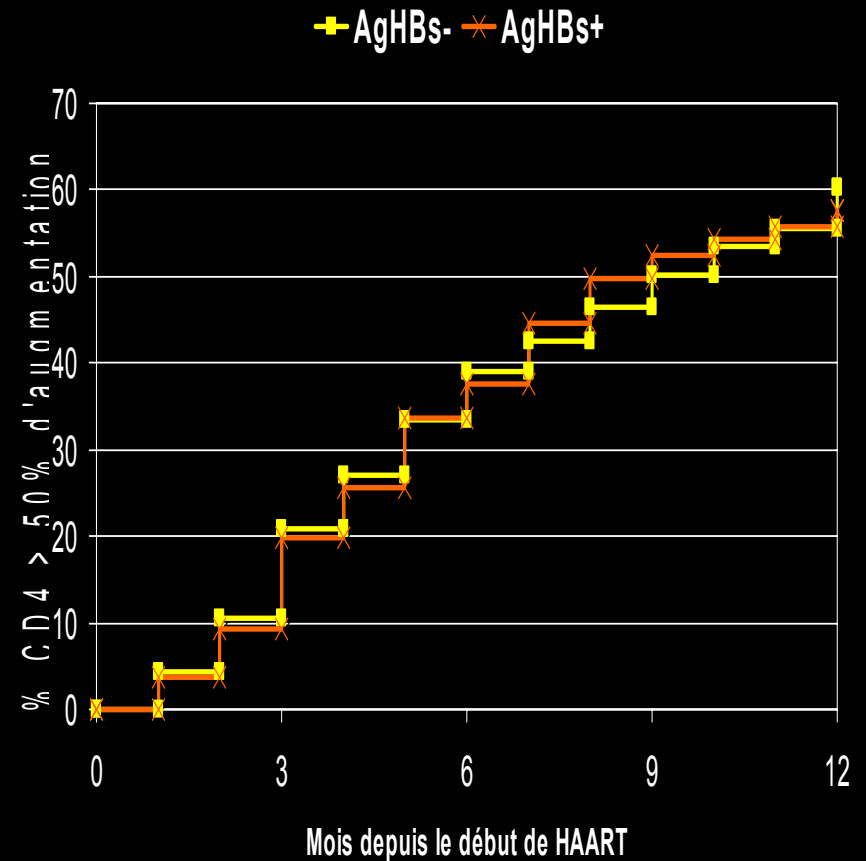
n = 1 752



**Délai médian à CV<sub>pl</sub> < 400 cp/ml**

**AgHBs- 6 mois**

**AgHBs+ 7 mois**



**Délai médian pour ↗ de 50 %**

**AgHBs- 9 mois**

**AgHBs+ 8 mois**

# Coinfection VIH et VHB



- **Augmente l'hépatotoxicité des ARV**
- **Augmente la réplication VIH in vitro**
- **Séroconversion VIH x2 si VHB**

# Impact du VIH sur le VHB

- Infection par le VHB est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients VIH
- Chez les patients infectés par le VHB le VIH :
  - augmente le passage vers la chronicité
  - augmente la réplication virale
  - Diminue le taux d'Ac anti HBe et la seroconversion anti HBs
  - augmente la progression de la fibrose hépatique
  - augmente le risque de décompensation hépatique, cirrhose, CHC et mortalité hépatique

# Évolution plus fréquente vers la chronicité

	N	Population	Persisting HBsAg > 6 months	
			HIV +	HIV -
Monod L <i>et al.</i> <sup>1</sup>	66	IVDU	8/9 (89%)	1/57 (2%)
Taylor PE <i>et al.</i> <sup>2</sup>	192	Homosexual	8/41 (20%)	9/151 (6%)
Neil J <i>et al.</i> <sup>3</sup>	77	IVDU	7/31 (23%)	2/46 (4%)
Hadler SC <i>et al.</i> <sup>4</sup>	148	Homosexual	3/14 (21%)	9/134 (7%)

<sup>1</sup> Zuckerman AJ ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York:Alan R Liss. 1988:205-206. <sup>2</sup> Zuckerman AJ ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York:Alan R Liss. 1988:198-200. <sup>3</sup> *J Infect Dis* 1991;163:1138-1140. <sup>4</sup> *J Infect Dis* 1991;163:1138-1140.

# Influence du VIH sur VHB

## Séroconversion

- **Disparition spontanée de l'Ag HBs et apparition d'Ac anti HBs ?**

Quelques cas rapportés sous HAART

- **Disparition spontanée de l'Ag HBeAg chez les homosexuels VIH+**

	VIH+	VIH-	suivi	RR
<b>Gilson RJC et al.<sup>1</sup></b>			<b>2.8 ans</b>	<b>0.4</b>
2 ans	3%	11%		
5 ans	12%	49%		
<b>Krogsgaard K et al<sup>2</sup></b>	4%	20%	<b>37 (4-10) mois</b>	

<sup>1</sup> AIDS 1997;11:597-606. <sup>2</sup> Hepatology 1987;7:37-41.

# Histoire Naturelle coinfection VIH /VHB ( MACS )

- Mortalité hépatique , cohorte 5293 MSM, 1984 /1987 à 2000

Nombre	Statut		Mortalité hépatique (n)	Mortalité hép /1000 p /année	p
	VIH	Ag HBs			
3093	-	-	0	0,0	
139	-	+	1	0,8	0,04
2346	+	-	35	1,7	<0,0001
213	+	+	26	14,2	<0,0001
5293			62	1,1	

**Mortalité hépatique VIH/VHB**

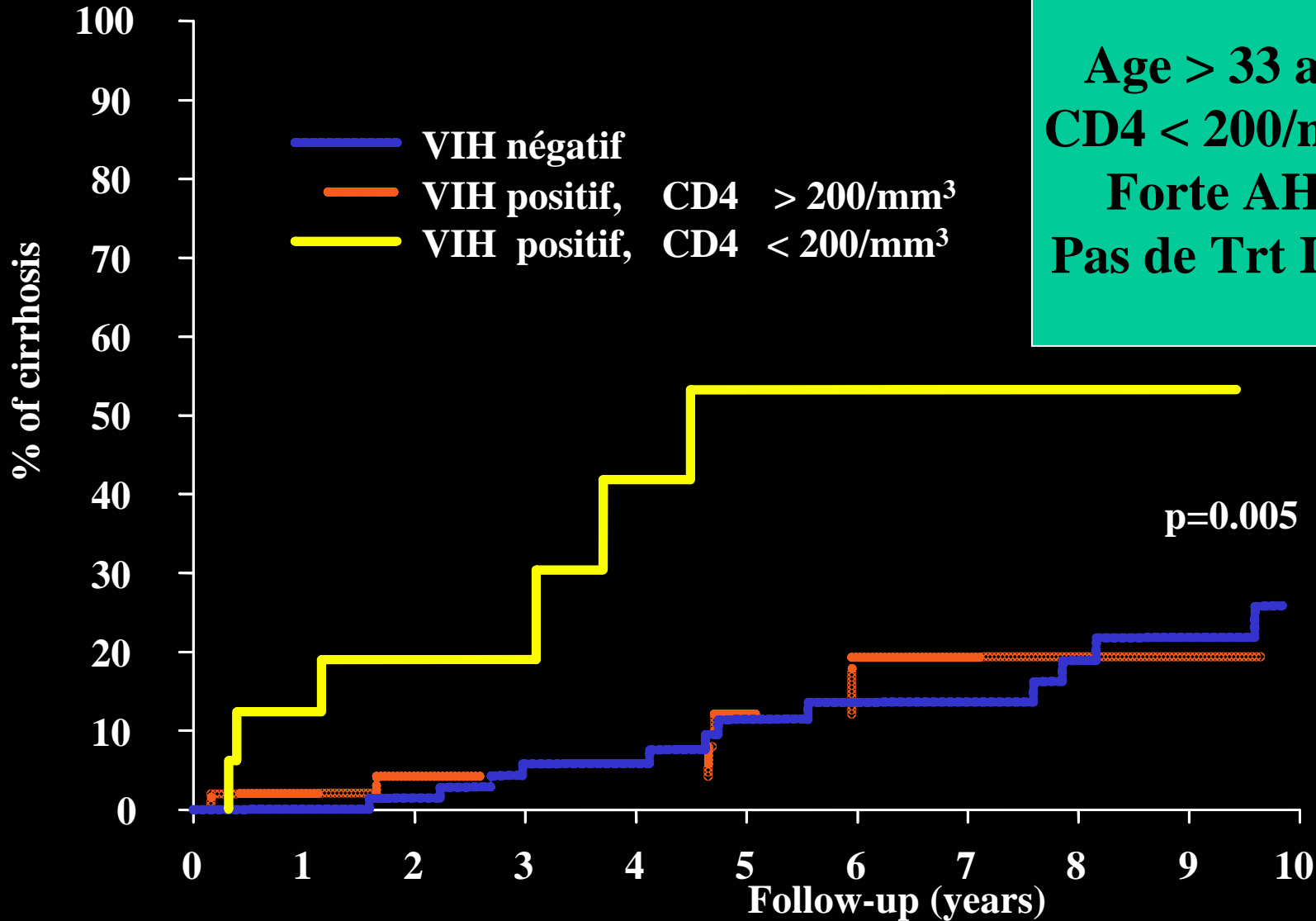
**X 8 VIH (RR 8,3, 4,8-14,3, p<0;001)**

**X 19 VHB (RR18,7,3,1-766,1, p<0,001)**

# **Histoire Naturelle coinfection VIH /VHB ( MACS )**

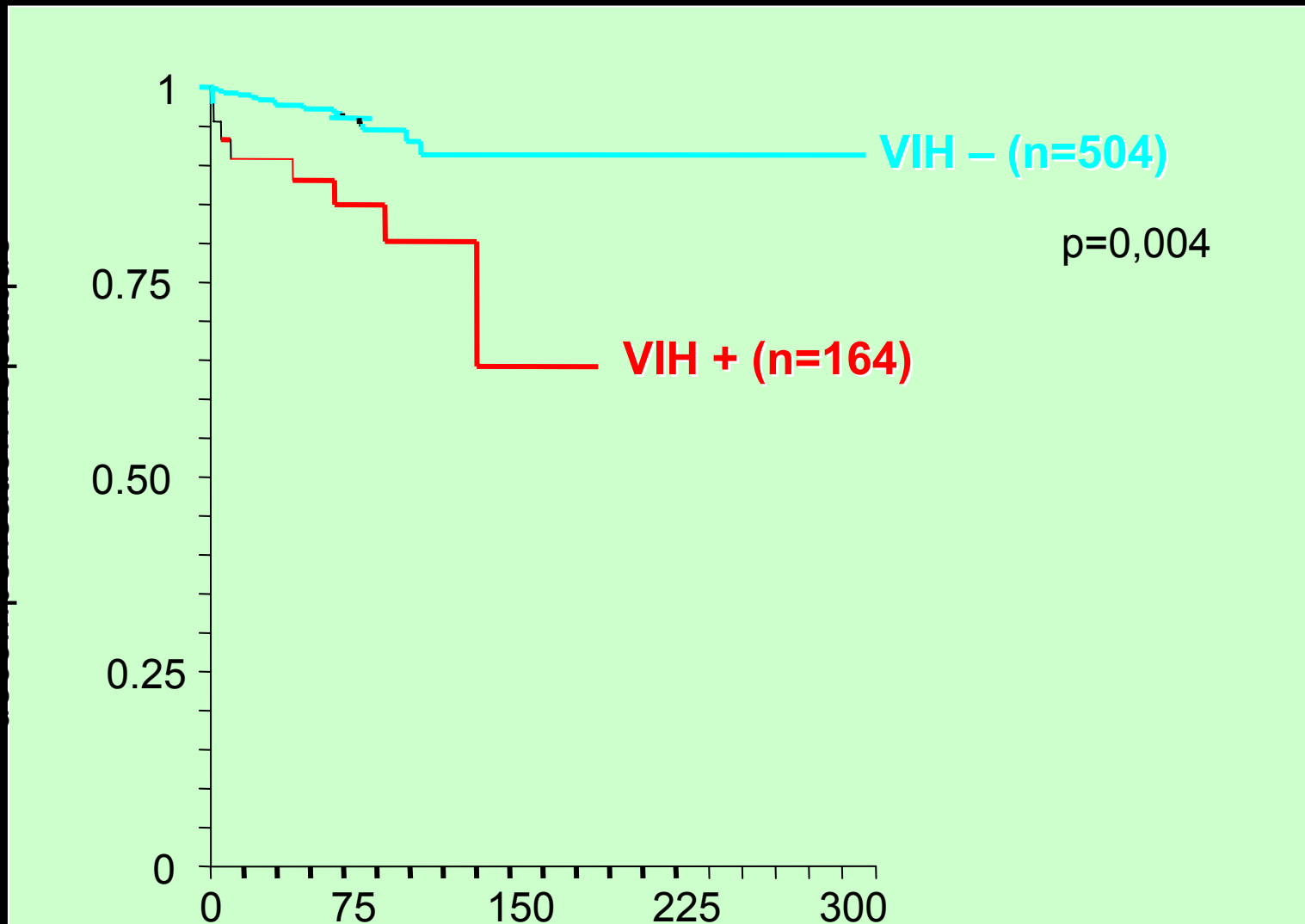
- **Mortalité hépatique chez VIH corrélée :**
  - **Alcool > 210g/sem (RR: 7,6, 3,1-16,7, p<0,001)**
  - **CD4 <100 cell/ $\mu$ l (RR: 7,6, 3,1-19,5, p<0,001)**
- **Mortalité hépatique chez VHB/VIH : risque augmente avec :**
  - **l'âge > 40 ans,**
  - **CD4 < 100 cell/ $\mu$ l,**
  - **période d'étude après 1996 ( rôle délétère des HAART)**

# Influence du VIH sur la cirrhose VHB



Age > 33 ans , RRx4,6  
CD4 < 200/mm<sup>3</sup> , RRx4,6  
Forte AH , RRx1,27  
Pas de Trt IFN, RRx2,63

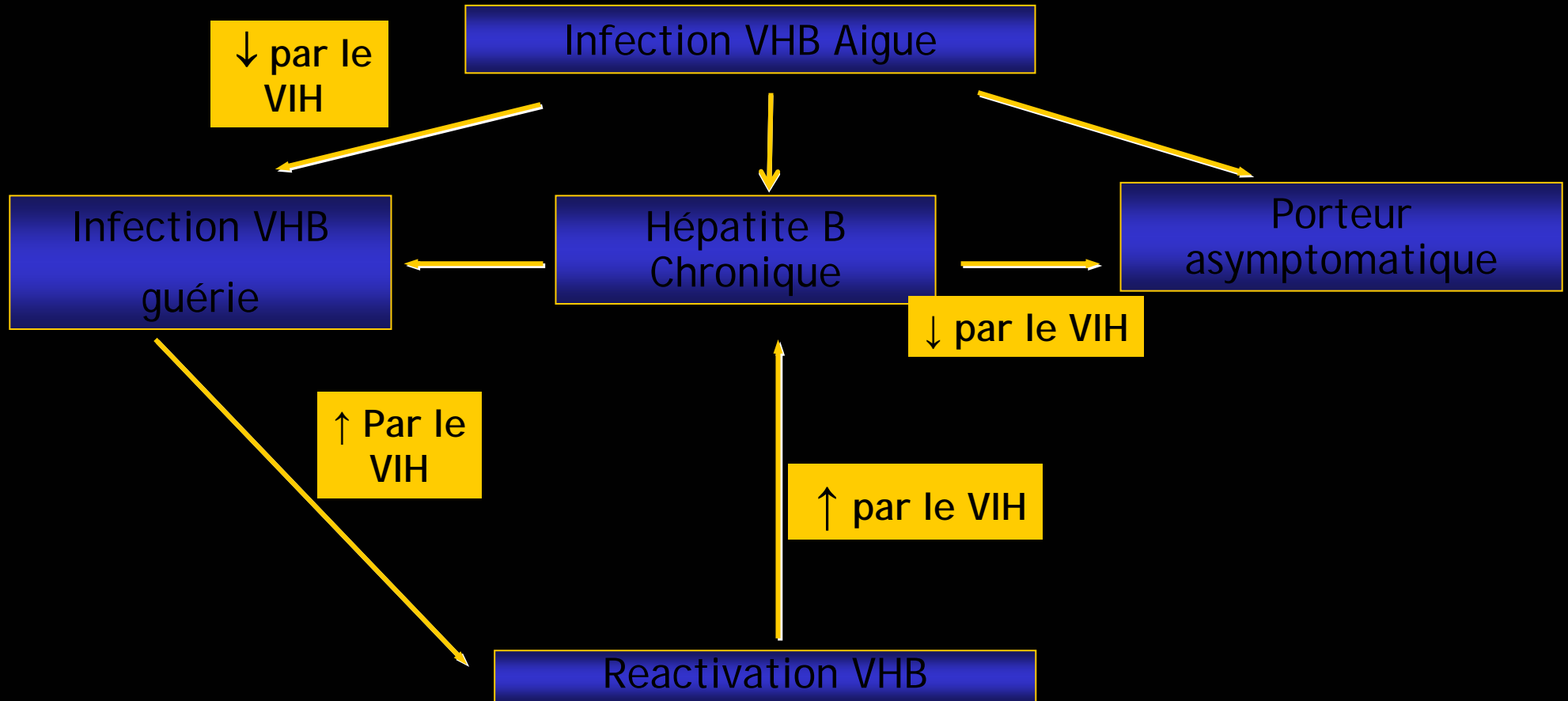
# Décompensation hépatique liée au VHB



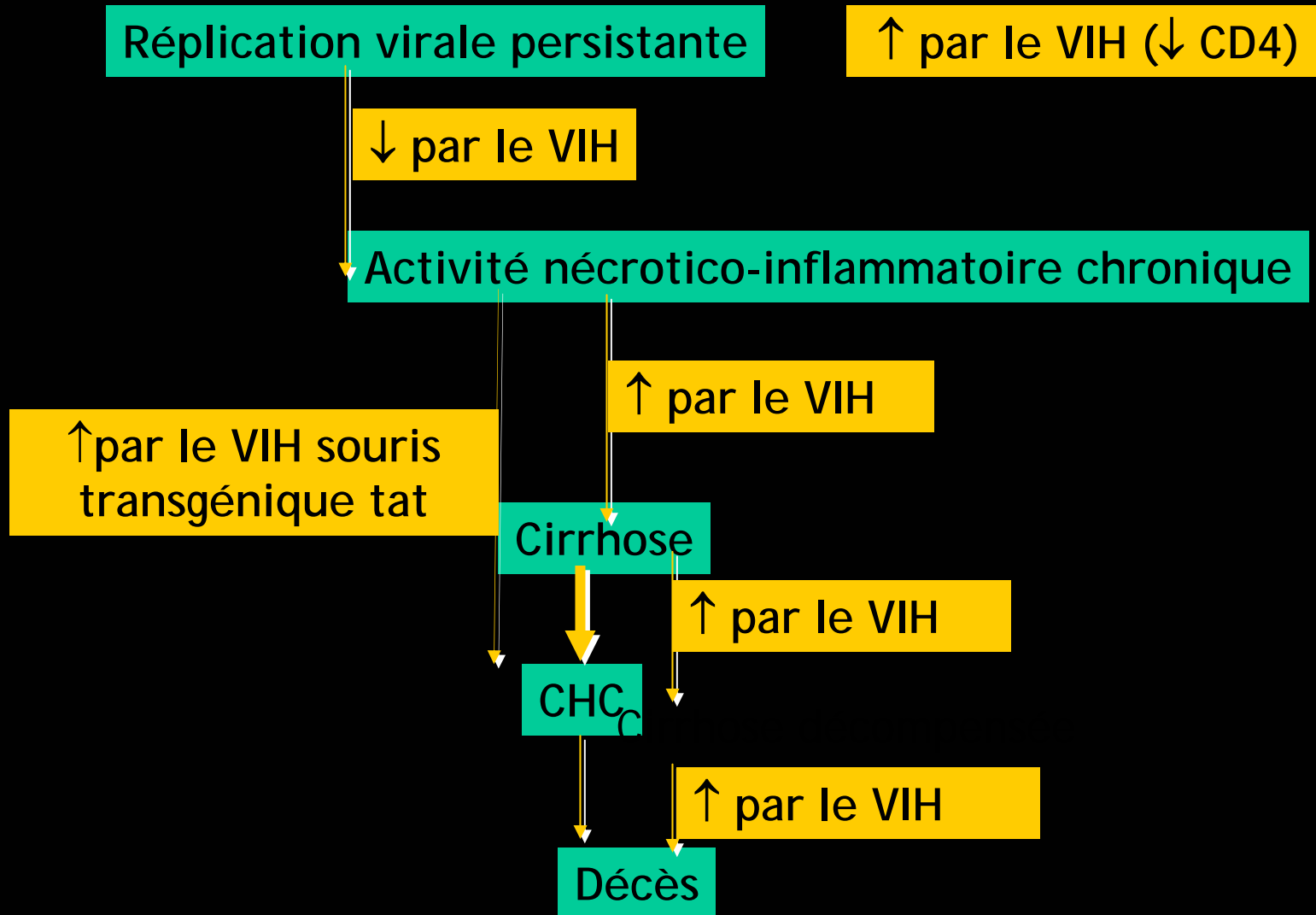
# Influence du VIH sur VHB

- **Hépatite fibrosante cholestatique** : cytopathogénicité directe du virus
  - Fibrose extensive, cholestase, absence de nécrose
  - Évolution en quelques semaines à 1 mois vers insuffisance hépatique terminale
  - Liée à une accumulation massive d'antigènes viraux dans les hépatocytes du fait de la multiplication virale intense favorisée par le déficit immunitaire.

# Impact du VIH sur le VHB



# Impact du VIH sur le VHB



# Sévérité de la maladie :

## Facteurs prédictifs et co-facteurs

- Facteurs prédictifs

- Age élevé
- CD4 bas
- ADN VHB+ persistant

- Co-facteurs

- VHC et/ou alcool >40 g/j
- VHD
- Hépatotoxicité médicamenteuse
  - Antituberculeux

- facteur prédictif potentiel

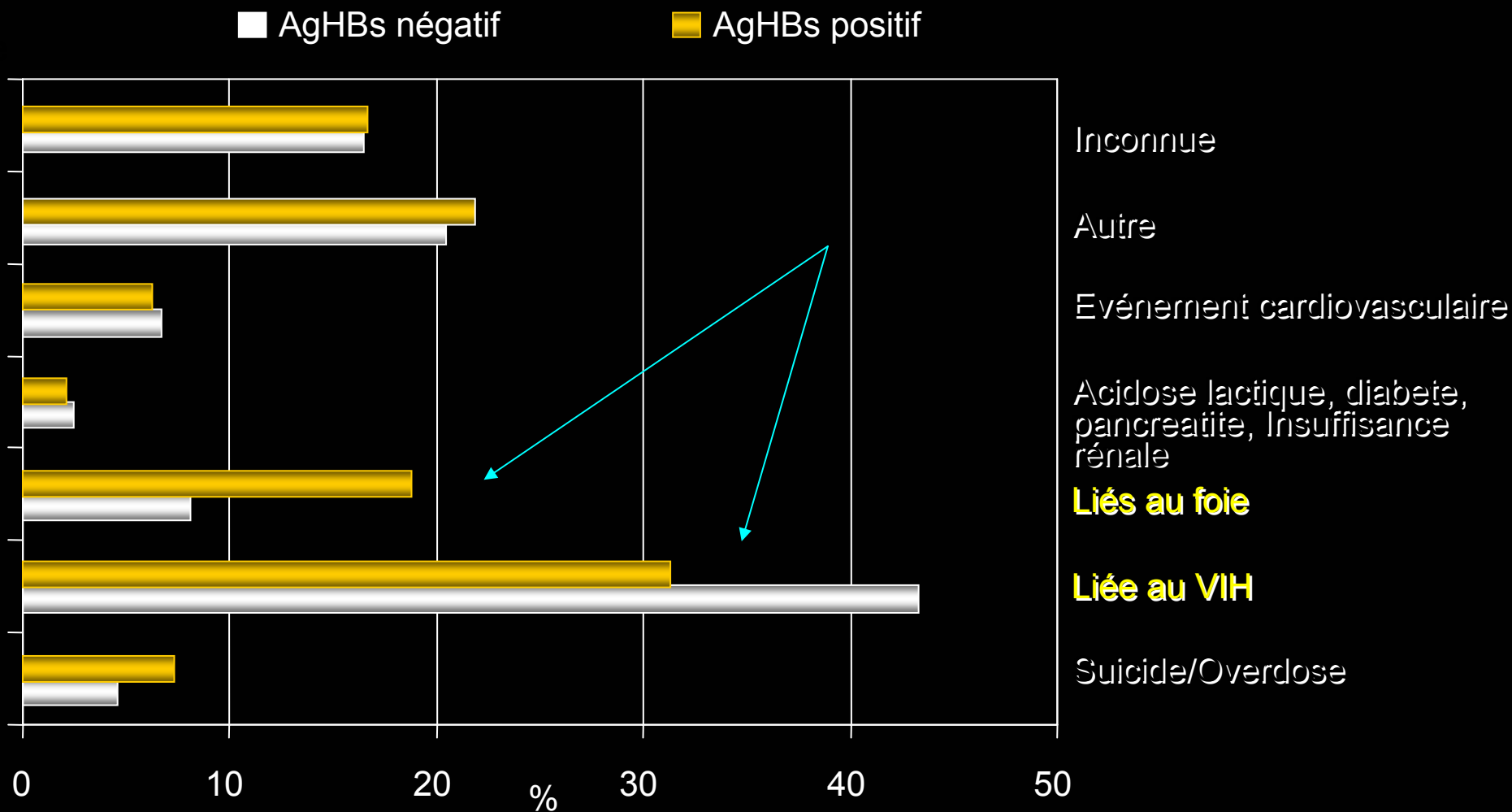
Pas de données sur

- Génotype VHB

- Co-facteur potentiel (pas de données)

- Stéatose
- Insulinorésistance
- Métabolisme du fer
- Toxicité de drogues illicites
- Toxicité médicamenteuse autres que les antiviraux / tisanes

# Causes de décès chez des patients infectés par le VIH



Plus d'une cause de décès par patient  
 $p$ -values à partir d'un test  $\chi^2$

# Impact du traitement antirétroviral

# Influence de l'HAART sur l'histoire naturelle du VHB

- Survie prolongée
- Restauration d'une réponse immunitaire adaptée et innée
- ↘ activation anormale du système immunitaire
- ARV avec activité "double" anti-VIH et anti-VHB
  - Lamivudine
  - Tenofovir
  - Emtricitabine

# Restauration immunitaire efficace induite par HAART

Seronconversion  
Anti HBe et Anti HBs  
Avec/sans rebond de  
transaminases

Cas rapportés :  
4 études avec 9 cas

Incidence :  
1 sur 24 dans une étude  
prospective

Rebond de l'activité  
necro-inflammatoire  
Sans seroconversion

Cas rapportés :  
4 études avec 7 cas

# Impact des antirétroviraux à activité double

- Prévention des infections à VHB aiguës
  - Cas rapportés non confirmés dans les études de cohorte
- Suppression de la réplication VHB liée au statut immunitaire avec persistance fréquente d'une réplication résiduelle
  - Amélioration histologique
  - Prévention de la progression de la maladie
- Réactivation sévère du VHB après :
  - Arrêt
  - Survenue de résistances

# Bénéfice des HAART ?

- **Contre**
  - ↗ de la mortalité liée au foie à l'ère des HAART: 24.7 vs 12.3 x 100 / an
  - Pas d'association entre l'utilisation de lamivudine et ↘ mortalité liée au foie (pas d'information dans la majorité des cas)
- **Pour**
  - L'utilisation de lamivudine dans la 1<sup>ère</sup> HAART diminue les hospitalisations pour décompensation hépatique
  - Nadir bas de CD4 associé avec une importante mortalité et morbidité liée au foie chez les patients AgHBs+
  - La plus part des réactivations sévères ont été observées chez des patients fortement immunodéprimés

# Interactions VIH / VHC

# Interactions VIH et VHC

- Augmente le risque de toxicité médicamenteuse

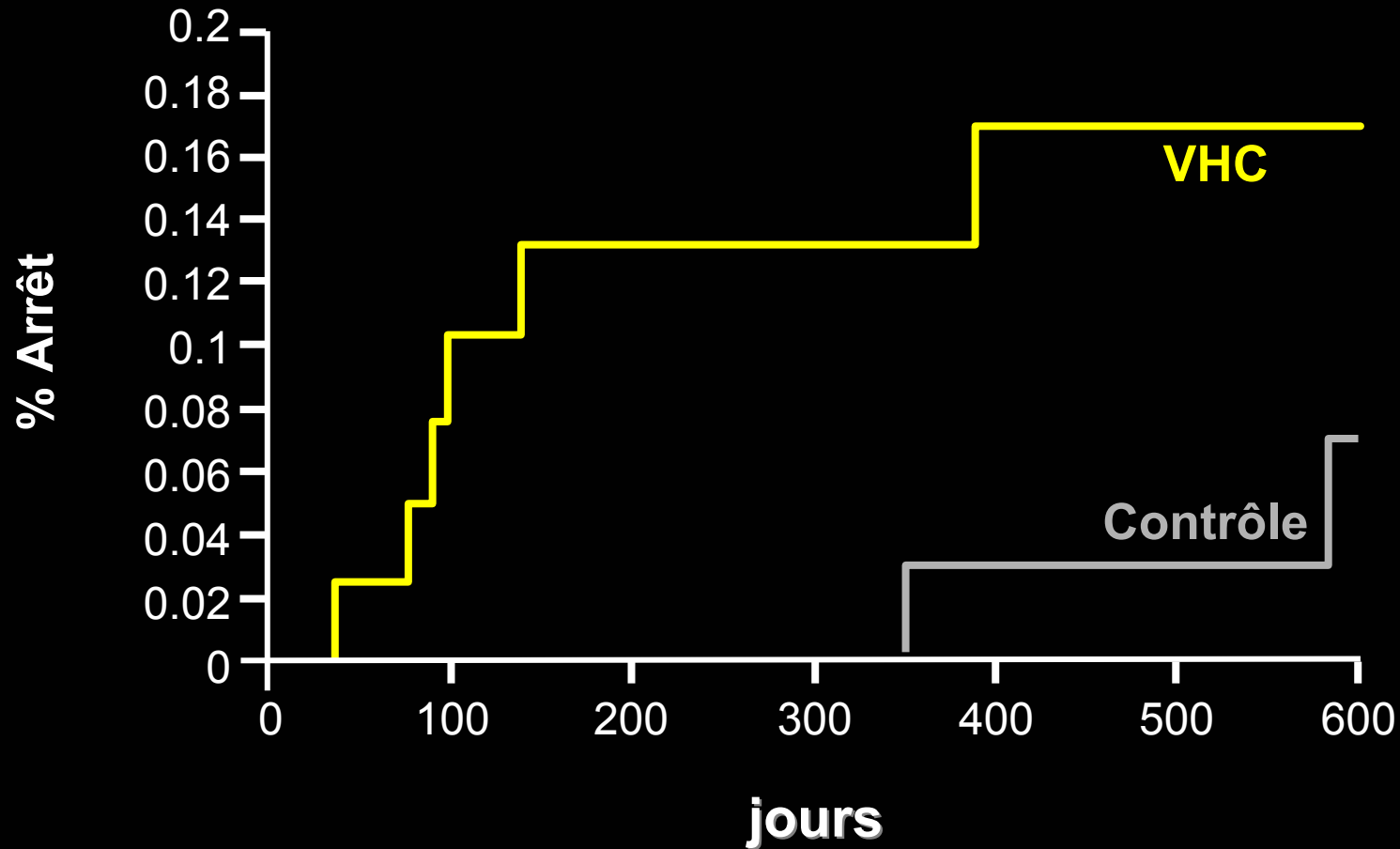


# Hépatites médicamenteuse liées aux ART

<b>Auteur</b>	<b>No.</b>	<b>ART</b>	<b>VHC</b>	<b>CD4</b>	<b>taux</b>	<b>Facteurs prédictifs</b>
Rodriguez <sup>1</sup>	132	IP	62%	324	11%	VHC, Alc.
Sulkowski <sup>2</sup>	211	IP	51%	109	12%	VHC, ↑CD4
Saves <sup>3</sup>	1249	IRT ± IP	44%	234	6%	VHC, VHB
den Brinker <sup>4</sup>	394	IP	22%	150	18%	VHC, VHB
Martínez <sup>5</sup>	610	NVP-based	51%	279	9.7%	VHC, ALAT
Núñez <sup>6</sup>	222	IRT	40%	337	9%	VHC, âge, Alc.
Livry <sup>7</sup>	239	IRT	14%		9,9%	VHC, VHB

1. Rodriguez-Rosado et al. *AIDS* 1998; 2. Sulkowski et al. *JAMA* 2000; 3. Saves et al. *AIDS* 1999; 4. den Brinker et al. *AIDS* 2000; 5. Martínez et al. *AIDS* 2001; 6. Núñez et al. *J AIDS* 2001, 7. Livry C et al , *HIV Clin Trials* 2003

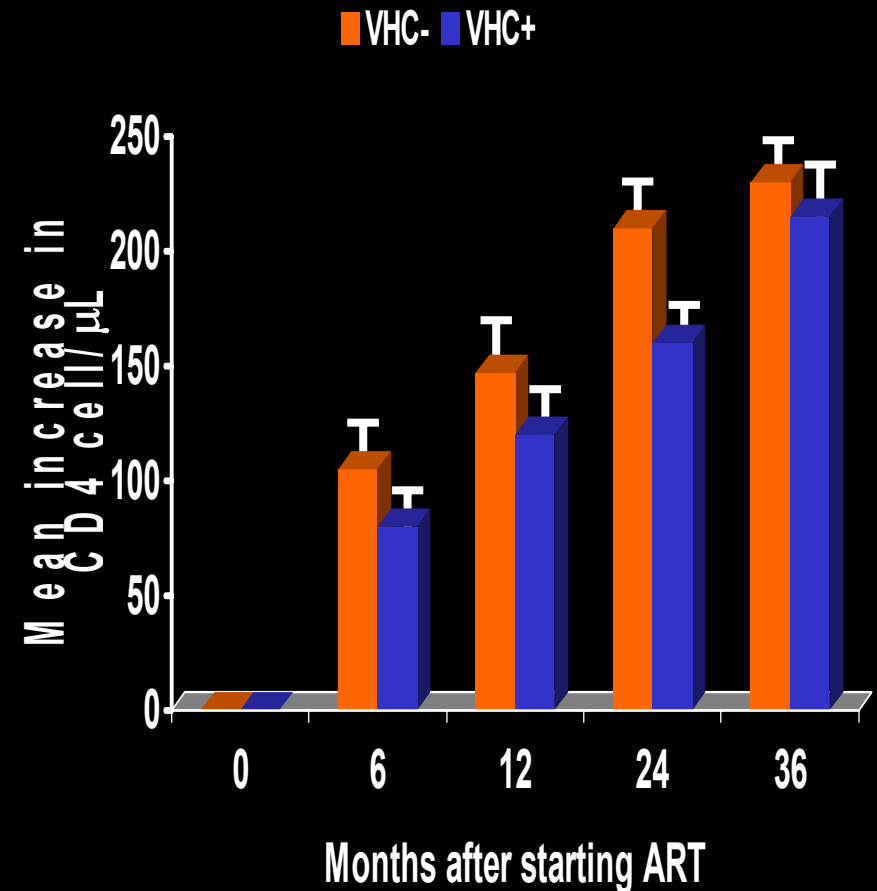
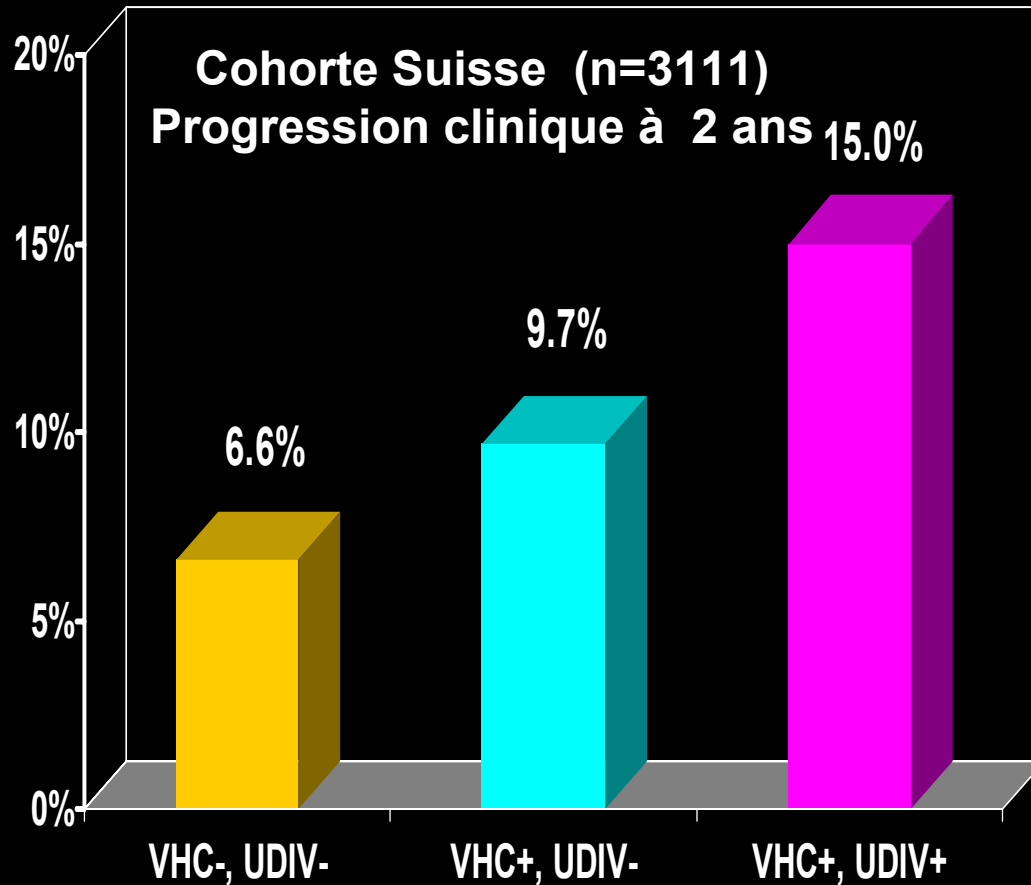
# Arrêt des ARV lié à l'hépatotoxicité



# Effet du VHC sur la progression de la maladie VIH

- **Evidence d'une progression plus rapide +/- diminution de la remonté des CD4**
  - Cohorte Suisse (*Greub et al, Lancet 2000*)
  - Cohort ICONA (*De Luca et al, Arch Intern Med 2002*)
  - 13 centres Français (*Piroth et al, J Viral Hep 2000*)
  - Etude Espagnol (*Soriano et al, Lancet 2001*)
- **Diminution de la remonté des CD4**
  - Base de donnée Australienne VIH (*Lincoln, HIV Med 2003*)
- **Pas d'évidence d'une progression plus rapide ves SIDA +/- pas de différence de remonté des CD4 sous HAART**
  - Cohort Johns Hopkins (*Sulkowski et al, JAMA 2002*)
  - Etude EuroSIDA (*Rockstroh et al, CROI, 2004*)
  - Univ. of New South Wales, Australia (*Amin et al, HIV Med 2004*)
  - San Francisco, USA (*Bonacini et al, AIDS 2004*)

# VHC accélère la progression clinique VIH

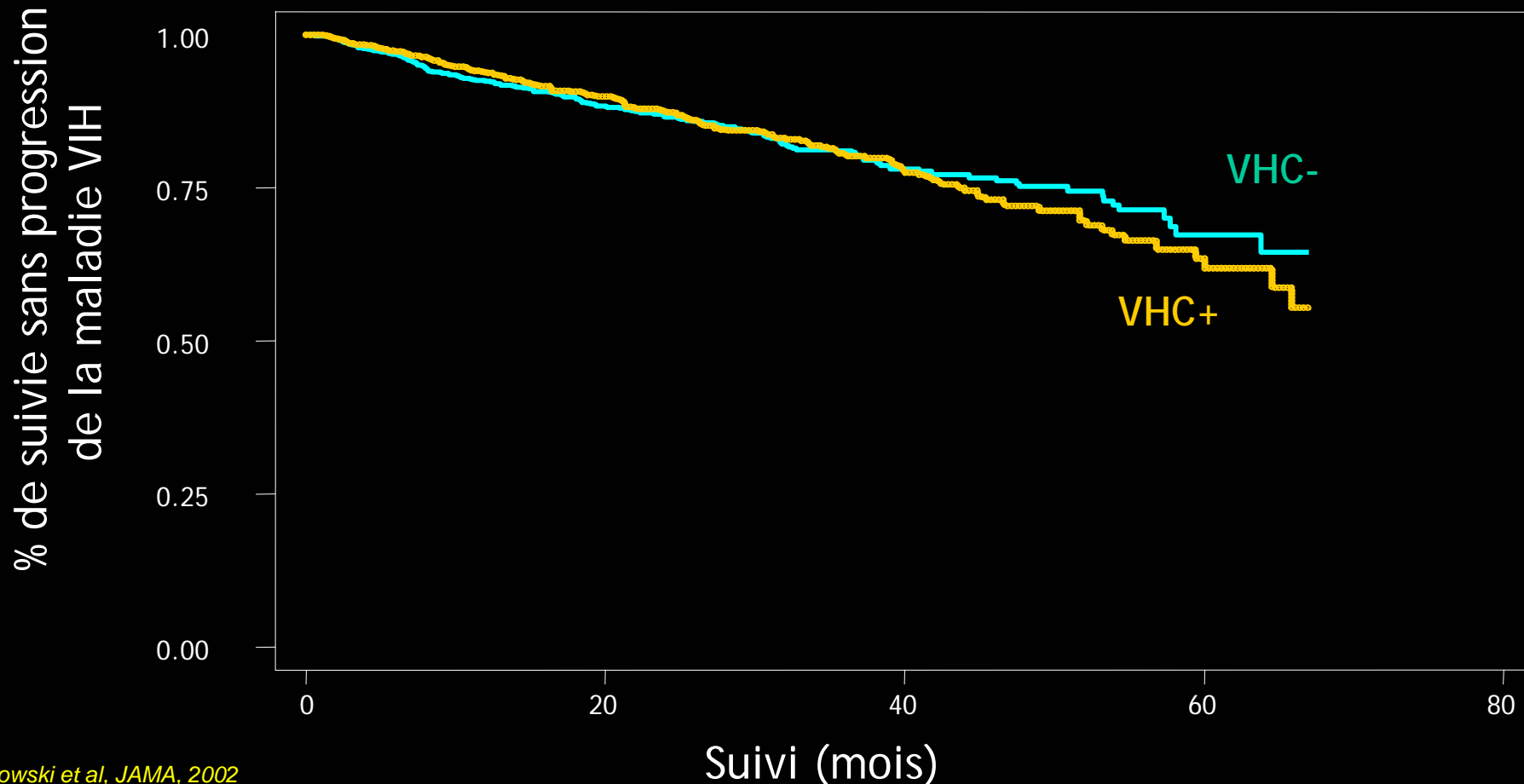


*Greub et al, Lancet 2000*

# Influence de l'infection VHC sur la maladie VIH

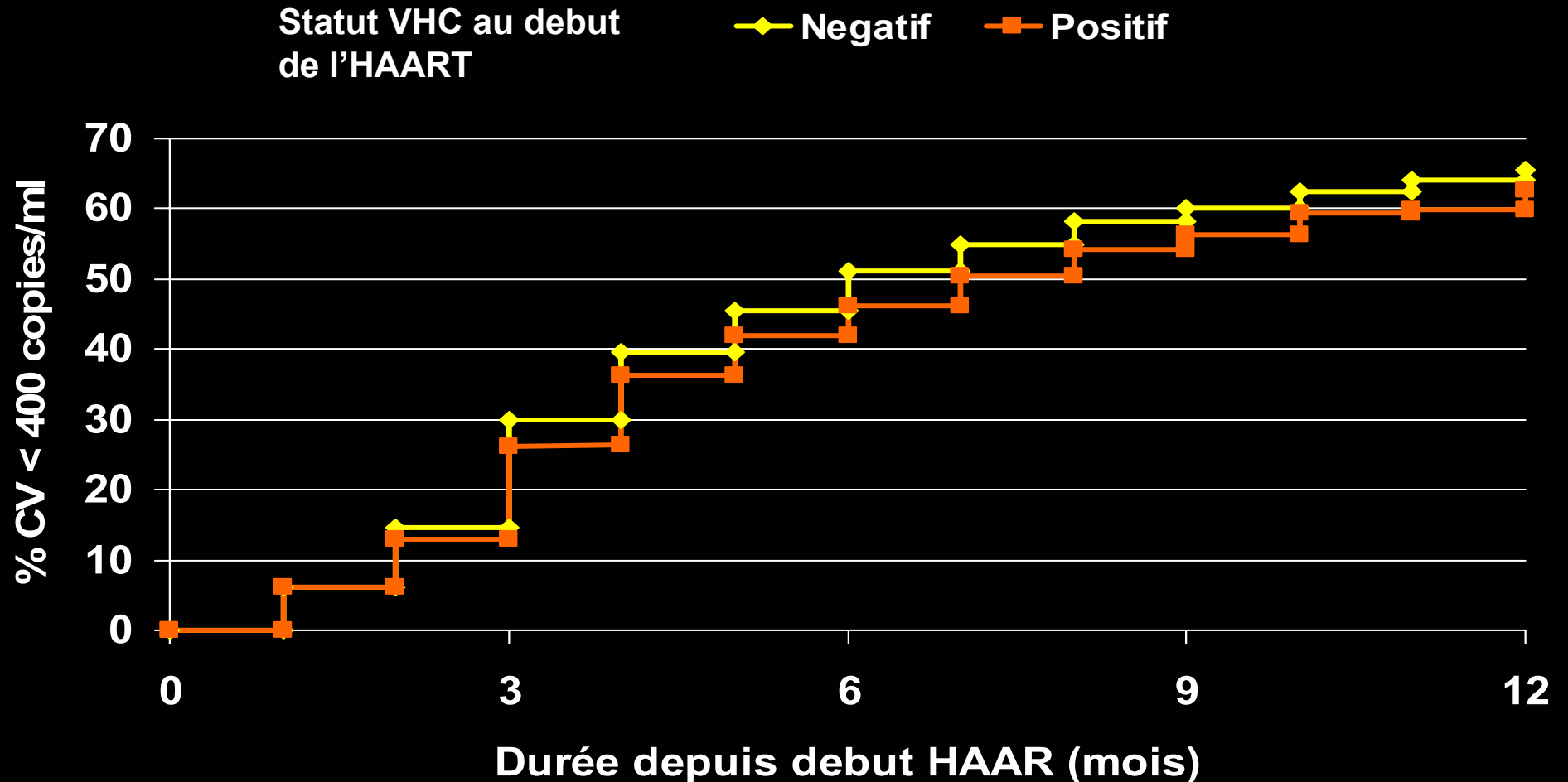
Cohorte observationnelle Johns Hopkins (n=1 955)

Survie en fonction du statut VHC

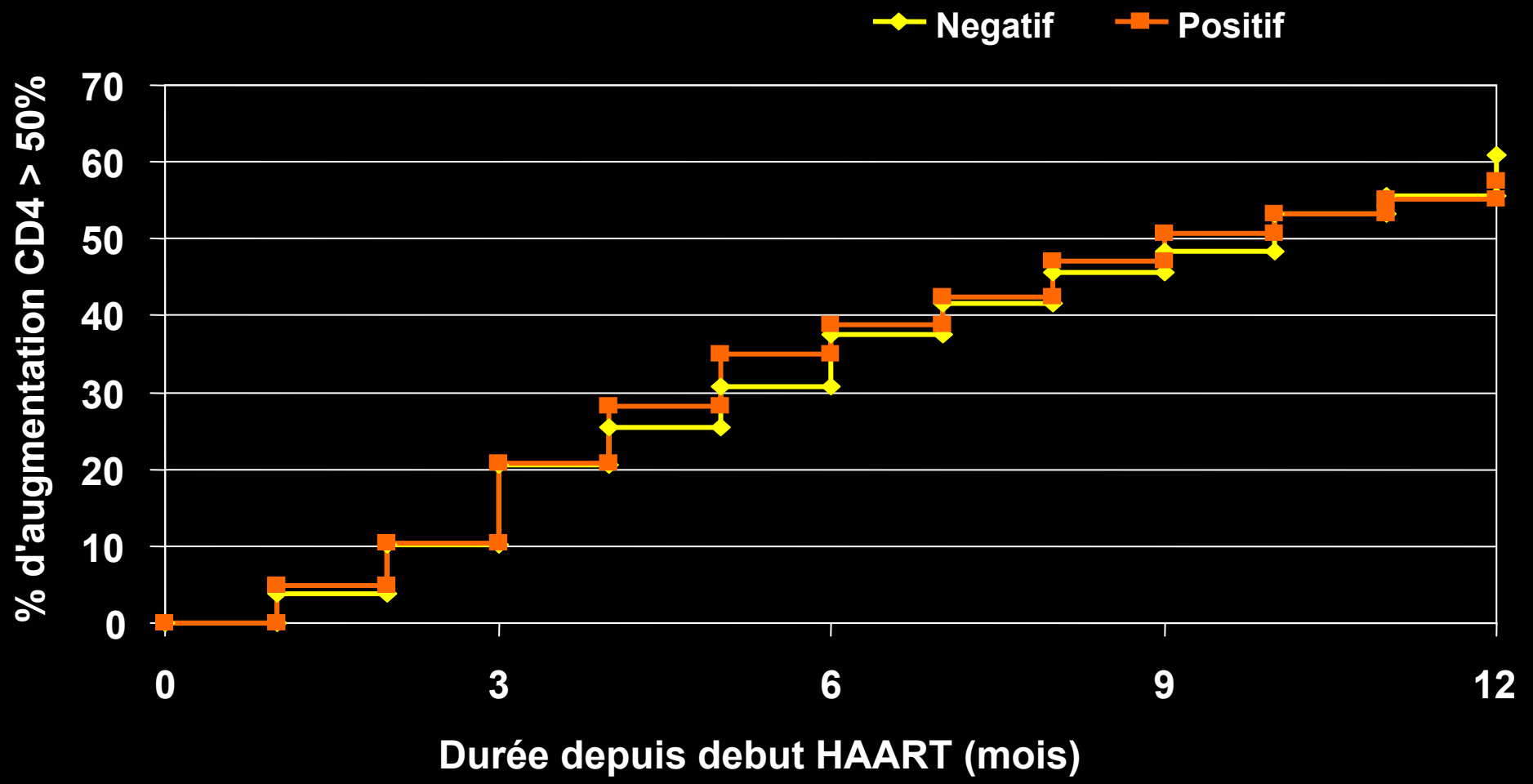


# Cohorte EuroSIDA

## Délai d'obtention d'une $CV_{VIH} < 400$ copies/ml (n=1 313)



# Cohorte EuroSIDA : Délai d'augmentation de 50 % du nombre de CD4 depuis le début de l'HAART (n=1 497)



# **Pourquoi ces résultats controversés?**

- **Différences dans le nombre de patients et de la période d'observation.**
- **Pas ou peu de donnée sur l'adhérence au traitement et la poursuite de l'usage de drogue.**
- **Différences possibles sur l'utilisation des ARV, différence dans le recueil des données de mortalité ou dans l'analyse.**
- **Analyse des CD4 mais pas de donnée sur l'augmentation relative des CD4 après HAART.**
- **Pas de donnée sur l'utilisation de méthadone ou de subutex.**
- **Pas d'ajustement en fonction du génotype VHC ou de la charge virale VHC.**

# Génotype VHC et progression de la maladie VIH

331 VHC VHC+ hémophile suivi pendant 7 ans aux USA

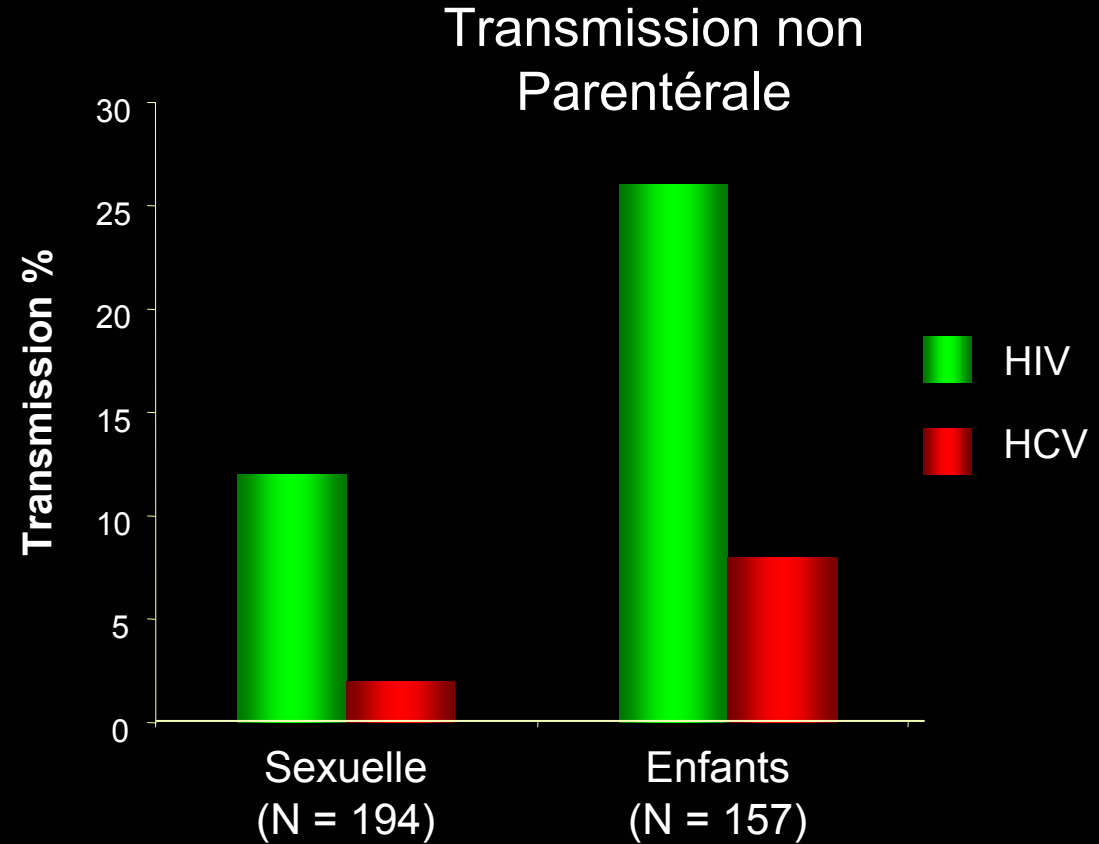
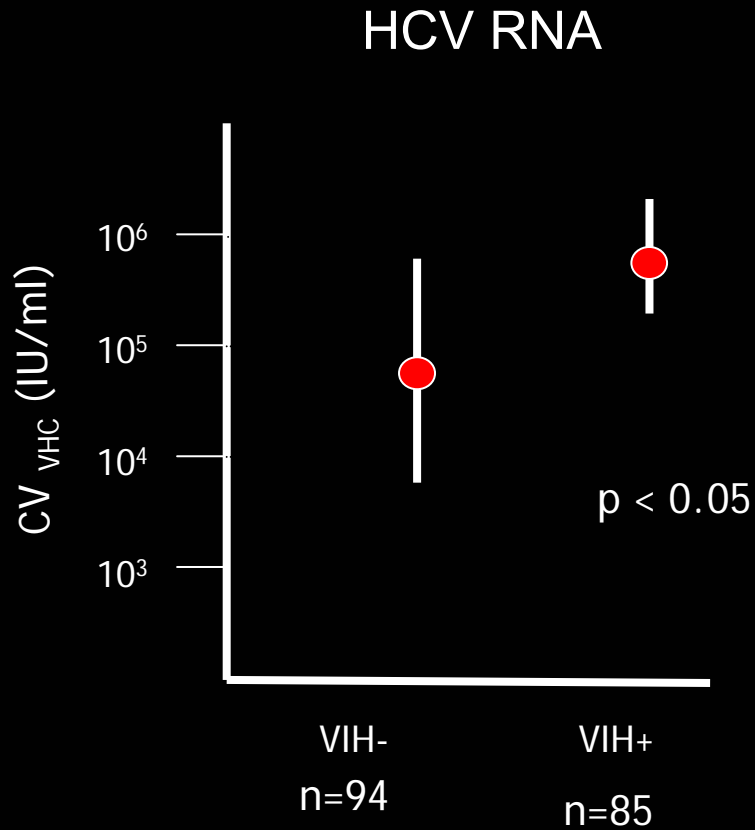
	<u>VIH-pos</u>	<u>VIH-neg</u>
Nb.	207	126
ARN-VHC pos	199 (96%)	103 (82%)
Virémie -VHC		
géo 1 : 2-4	6.60 : 6.26	5.90 : 5.31
Compte CD4		
géo 1: 2-4	324 : 451 (19.8% : 24.1%)	
Progression vers mortalité VIH (RR)	2.4	

**Conclusion: VHC génotype 1 est associé à une plus forte virémie VHC, à une chute plus profonde des CD4 et à une progression plus rapide de la maladie VIH**

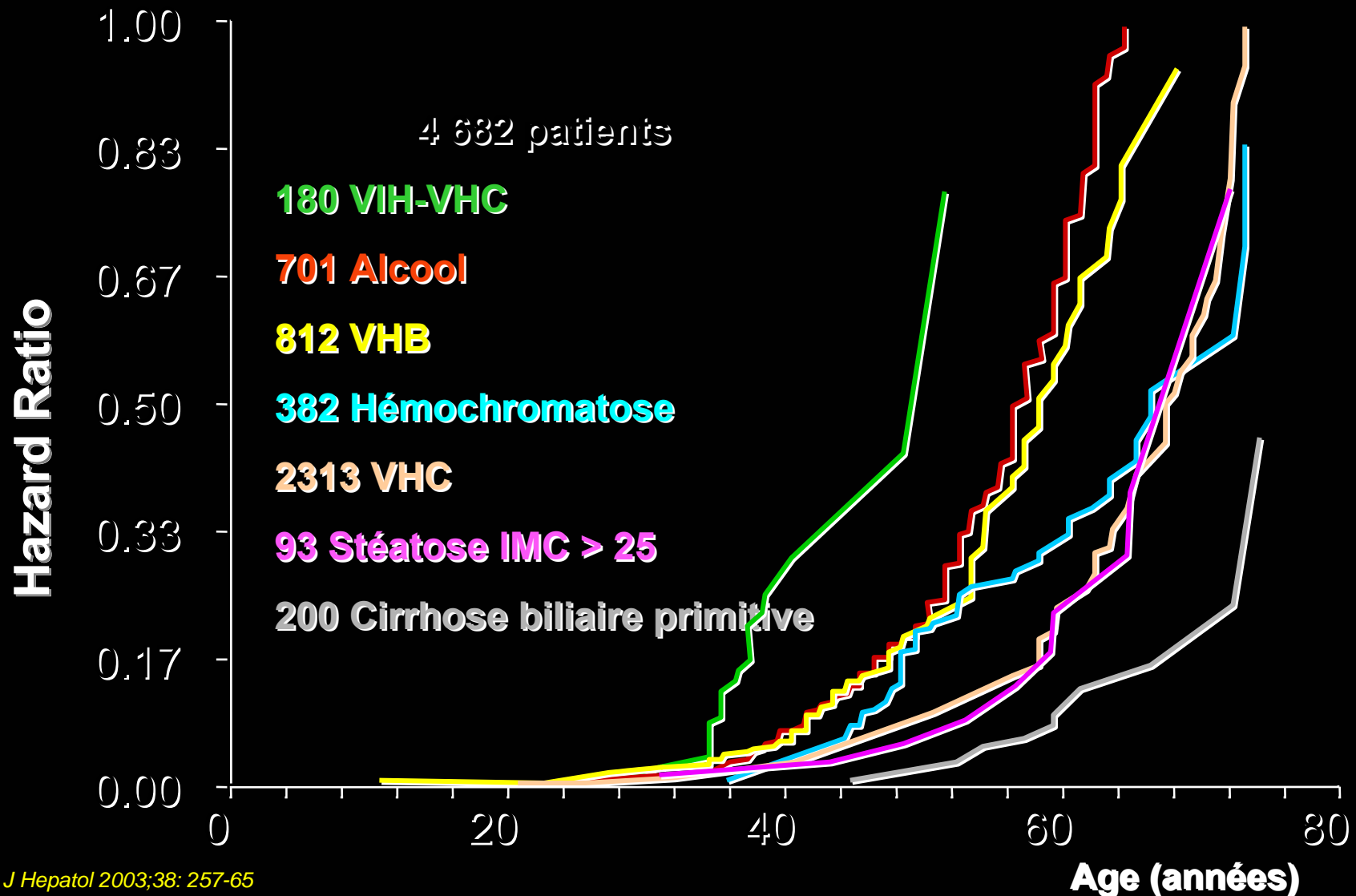
# **Influence du VIH sur l'hépatite C**

- **Augmente la transmission sexuelle et verticale du VHC**
- **Augmente le passage à la chronicité VHC (85-90%)**
- **Augmente la virémie VHC**
- **Accélère l'histoire naturelle du VHC**
- **Aggrave les lésions hépatiques du VHC**
  - **hépatites fibrosantes cholestatiques**
  - **Progression plus rapide vers la cirrhose et décompensation**
- **Augmente le risque d'hépatotoxicité avec HAART.**

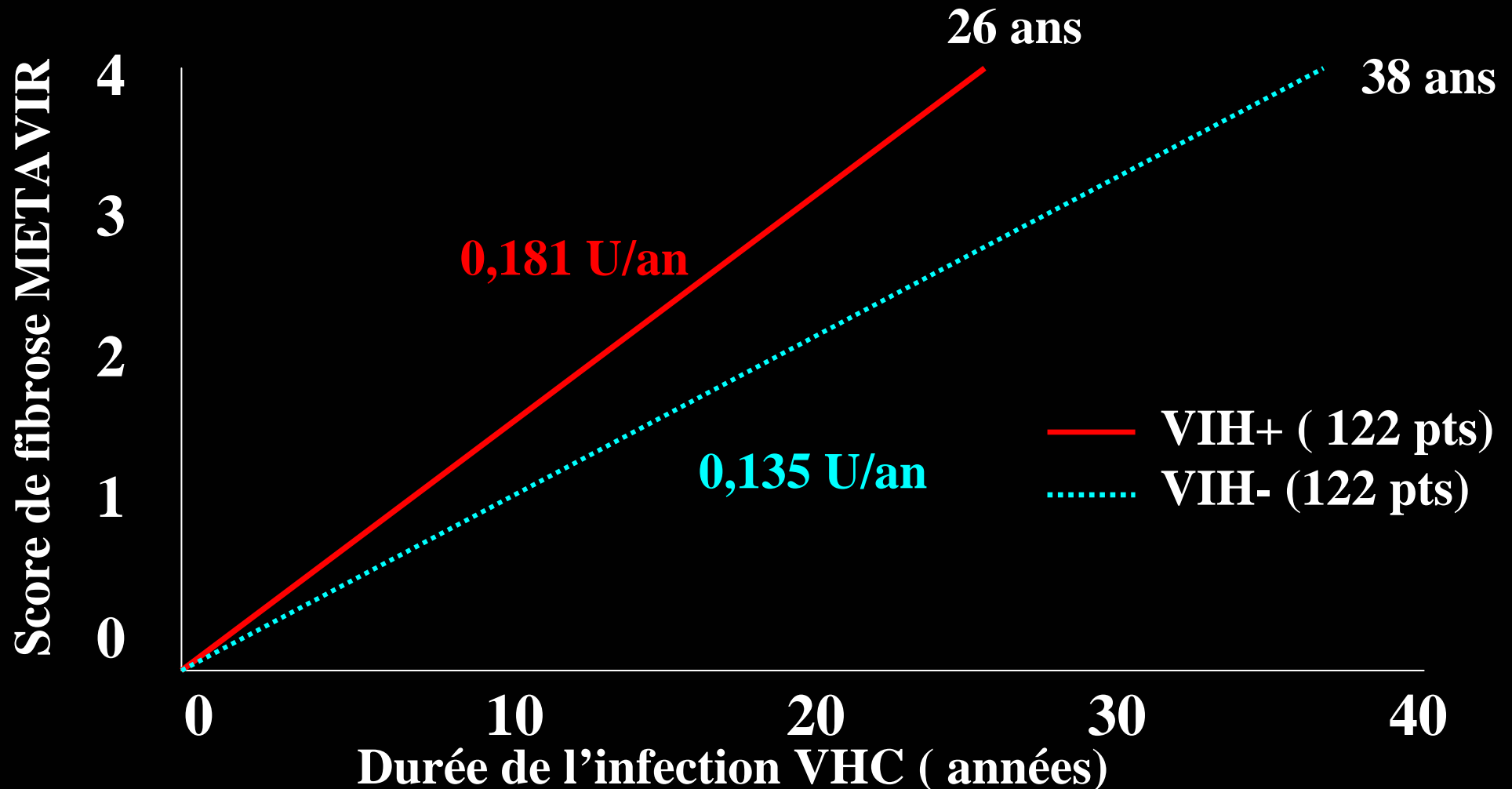
# Influence du VIH sur VHC



# Progression vers la cirrhose selon l'étiologie de la maladie hépatique

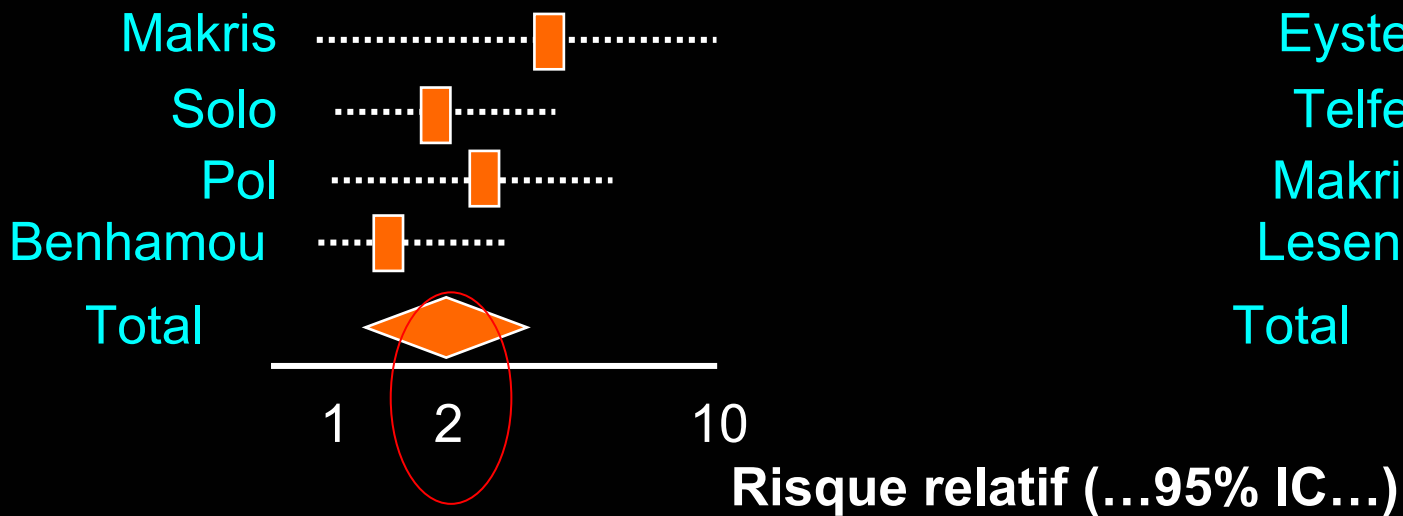


# Influence du VIH sur VHC

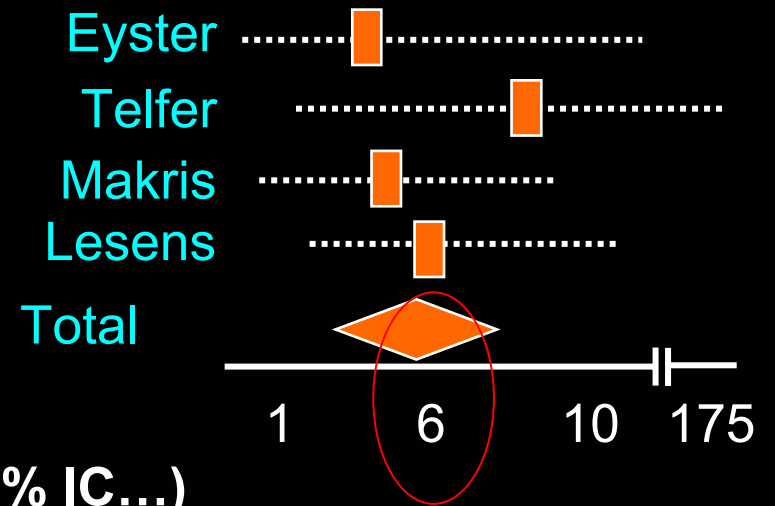


# Impact du VIH sur la progression vers la cirrhose et la décompensation

## Cirrhose compensée



## Cirrhose décompensée



### VHC/VIH vs VHC

#### Facteurs influençant la sévérité de l'atteinte hépatique

- CD4 <200/mm<sup>3</sup>
- Alcool >50 g/j
- ARV?

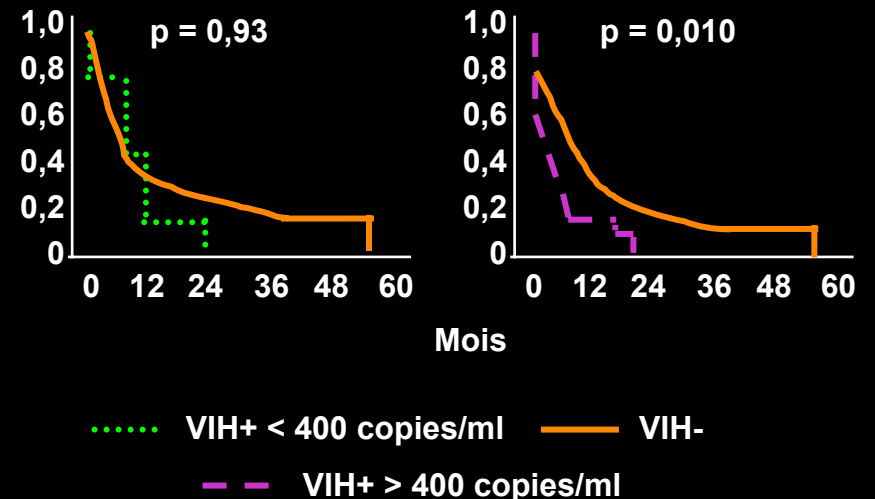
# Histoire naturelle et facteurs prédictifs de survie du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients co-infectés VIH

- Étude rétrospective cas témoins : 26 patients CHC : VIH+  
70 patients CHC : VIH-
- Pas de différence en termes de caractéristique des CHC entre VIH+/VIH-
- Chez les patients VIH+
  - l'âge de survenue du CHC est plus précoce (53,3 ans versus 62,5 ans ;  $p < 0,001$ )
  - la durée d'infection par le VHC est plus courte (25,8 versus 35,2 ans ;  $p = 0,001$ )

## Facteurs associés à la survie

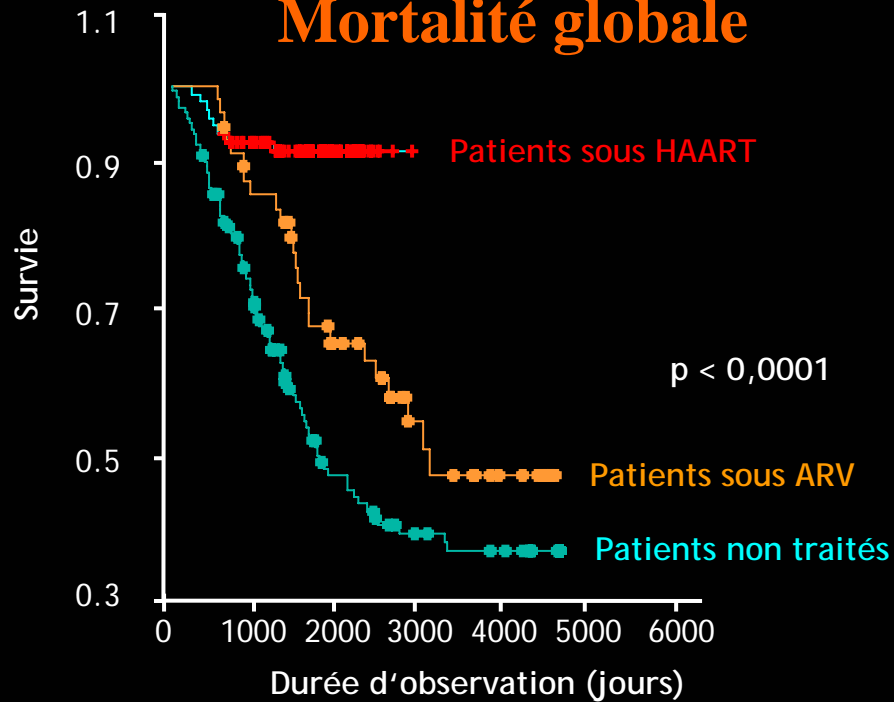
	RR	IC <sub>95</sub>	p
<b>VIH +</b>			
ASAT/ALAT > 2	0,27	0,083-0,883	0,03
ARN VIH < 400 copies/ml	0,35	0,135-0,909	0,03
Traitement CHC	4,72	1,12-20	0,03
<b>VIH -</b>			
ASAT/ALAT > 2	0,30	0,14-0,65	0,002
Plaquette < 100 G/l	3,05	1,53-6,06	0,001
Bilirubine T > 1,5 mg/dl	0,34	0,18-0,63	0,001

## Courbes de survie

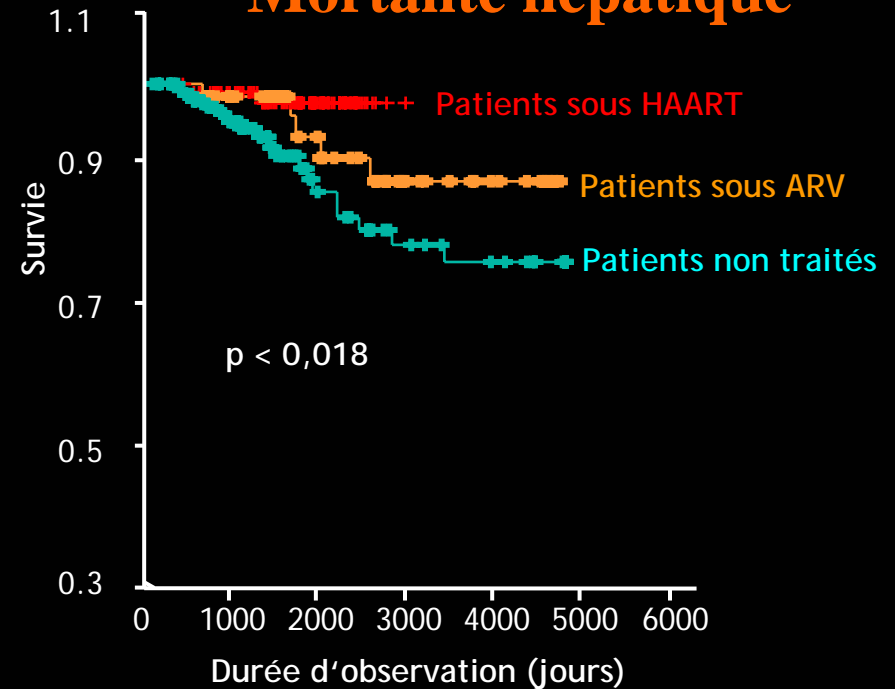


# Effet bénéfique des HAART sur la mortalité hépatique

## Mortalité globale



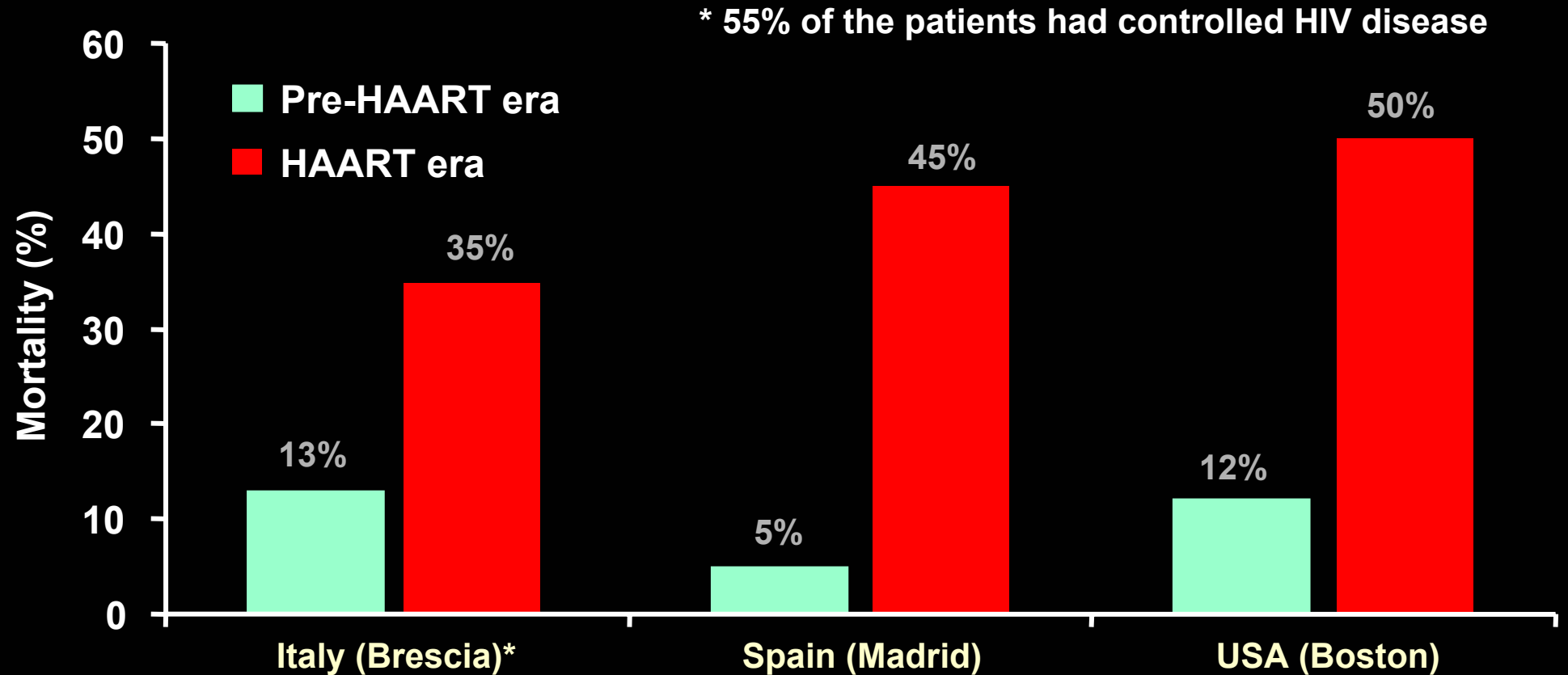
## Mortalité hépatique



### Patients suivis

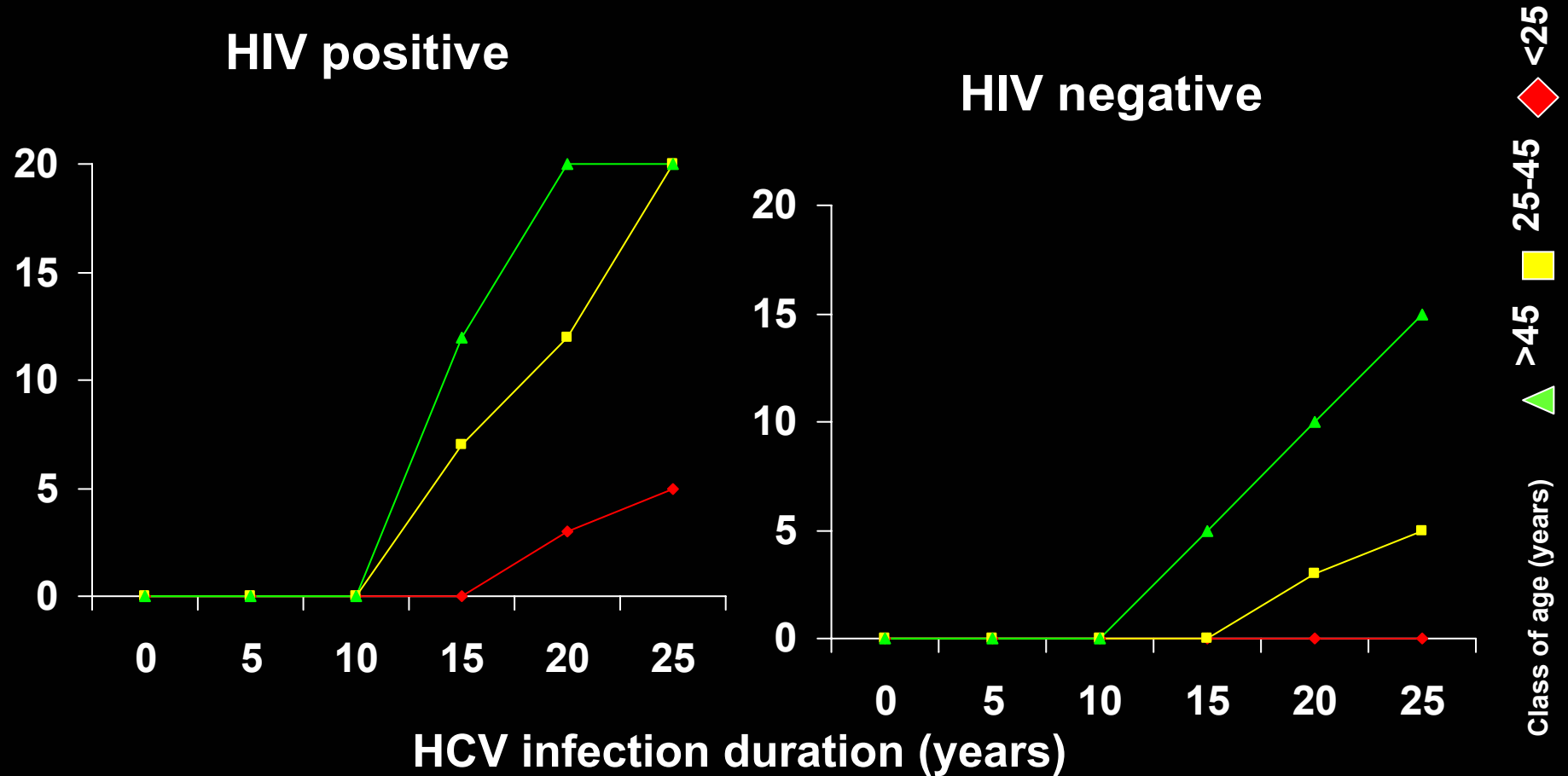
Groupe HAART	93	79	33	-	-	-
Groupe ARV	55	46	30	15	9	1
Groupe non traité	137	94	49	37	32	27

# Effet bénéfique HAART sur la mortalité hépatique ?



*Bica et al, Clin Infect Dis 2001; Puoti et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2000; Soriano et al, Eur J Epidemiol 1999; Martin-Carbonero et al, AIDS Res Hum Retroviruses 2001*

# Liver related death among HCV positive hemophiliacs according age and HIV seropositivity: Impact of HIV



# Recommandations générales

## Patients co-infectés VIH-VHC VHB (1)

- **Alcool :**
  - Augmentation de la réplication virale
  - Développement plus rapide de la cirrhose
  - Diminution de la réponse et de l'observance au traitement

→ Nécessité d'un soutien médical, psychologique et social pour diminuer ou arrêter la consommation d'alcool

→ Les patients qui ont une consommation excessive ne doivent pas être récusés du traitement (AII)
- **Toxicomanie active :**
  - Ne doit pas constituer un critère d'exclusion absolu du traitement
  - Un soutien est nécessaire pour arrêter la consommation de drogue (AII)
  - Envisager un traitement substitutif dans le but de minimiser le risque de transmission parentérale virale (AIII)

# Recommandations générales

## Patients co-infectés VIH-VHC (2)

- **Transmission sexuelle :**
  - Utilisation de préservatif est recommandée pour prévenir la transmission des virus VIH, VHC, VHB (AII)
- **Vaccination :**
  - Les patients doivent être dépistés pour l'hépatite A et B et vacciner si absence d'Ac anti-VHA vaccinés
  - Vaccination contre l'hépatite B chez tous les patients VIH n'ayant pas d'AgHBs ou Ac anti-HBs détectables
    - Le nombre de CD4 influence la réponse vaccinale → nécessité d'une reconstitution immunitaire préalable par HAART (AII)
    - Envisager une revaccination en absence de réponse (Ac anti-HBs < 10 UI/l) (BIII)
  - Chez les patients n'ayant pas de réponse vaccinale et qui restent à risque pour le VHB faire une surveillance annuelle des marqueurs sérologiques VHB (AgHBs et Ac anti-HBc) (AII)

# Réponse vaccinale anti-VHB et relation avec le taux de CD4

- Réponse vaccinale anti VHB chez le patient VIH
  - Moins de patients développent des anticorps
  - Le titre d'anticorps est plus faible et disparaît plus vite
  - La réponse vaccinale diminue proportionnellement avec le nombre de CD4

Nombre de CD4 (cells/ $\mu$ l)	Pourcentage de patients ayant des AC anti-HBs >10 UI/L
> 500	87 %
200-500	33 %
< 200	25 %

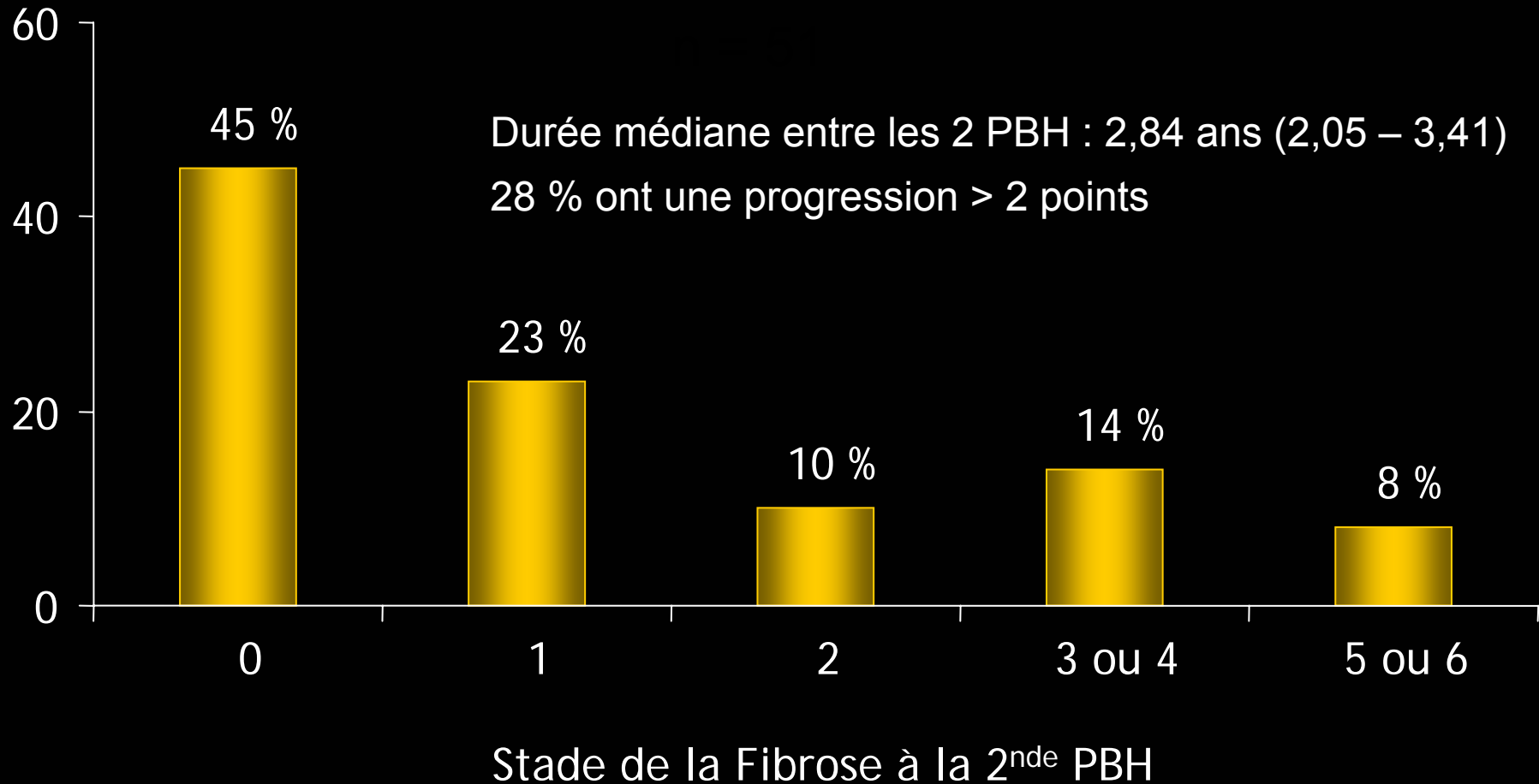
- La réponse vaccinale augmente de 55 % à 95 % en doublant le nombre de vaccinations (de 3 à 6) si les CD4 > 200 /mm<sup>3</sup>

# Evaluation de l'histologie

Gravité de la maladie

PBH ou not PBH?

# Evolution du score de la Fibrose (Ishak) Chez les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale à la 1<sup>ère</sup> PBH

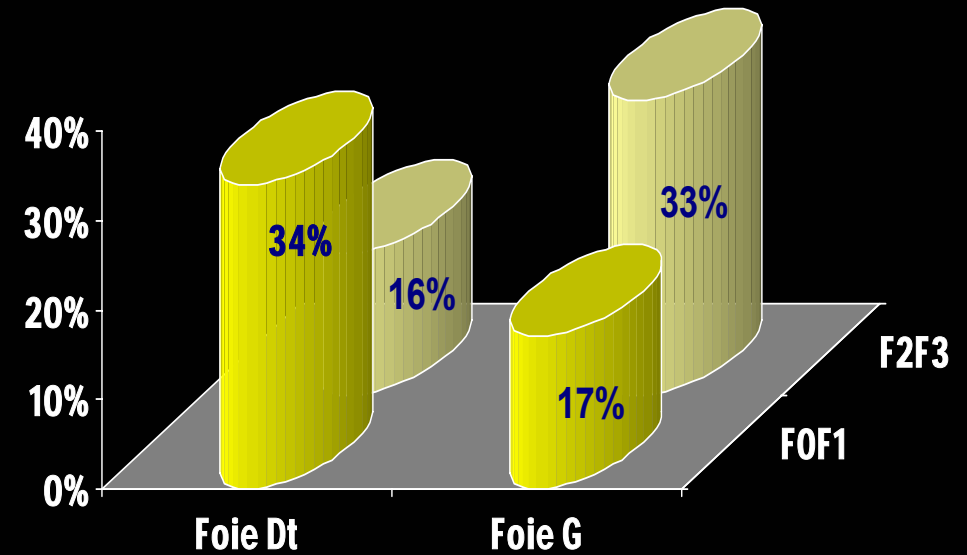
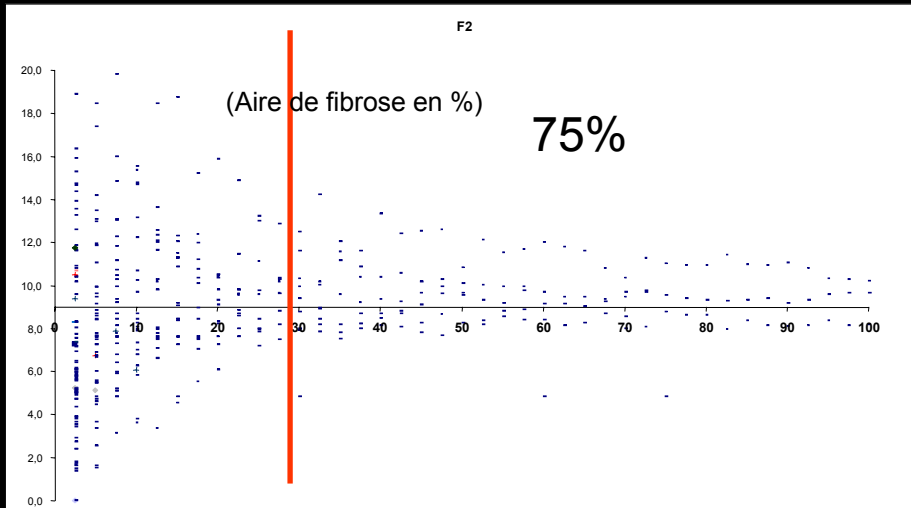


# Ponction biopsie hépatique (PBH)

- **Lésions hépatiques :**
  - activité nécrotico-inflammatoire,
  - fibrose,
  - stéatose,
  - lésions biliaires, lésions vasculaires
- Scores de fibrose ( **METAVIR, Knodell , Ishak,...**)
- Aire de fibrose (analyse d'image)
- Geste invasif :
  - **morbidité : 0,3 à 0,6%**
  - **mortalité : 0 à 0,05%**
- Peu facilement renouvelable
- Couteux : 1000 euros
- « Vécu agressif »



# Les limites de la biopsie hépatique



**Fibrose Foie droit vs foie gauche 124 patients : Discordance 33 %**

**La taille de la biopsie doit être au minimum de 25 mm**

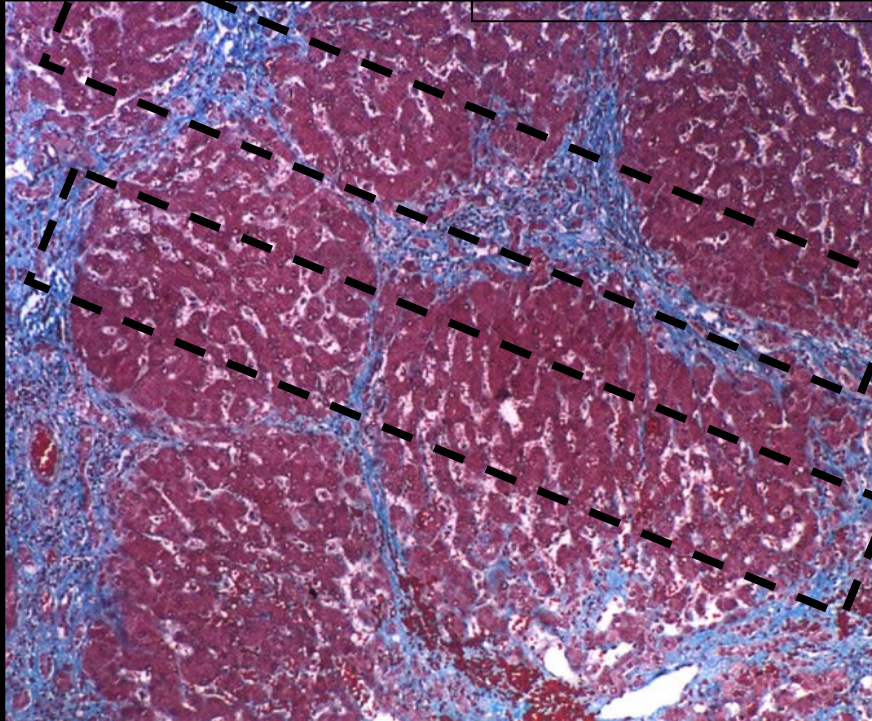
**Cohorte 537 patients : 14% PBH  $\geq$  25 mm long**

**Cohorte 504 patients : 19% PBH  $\geq$  25 mm long**

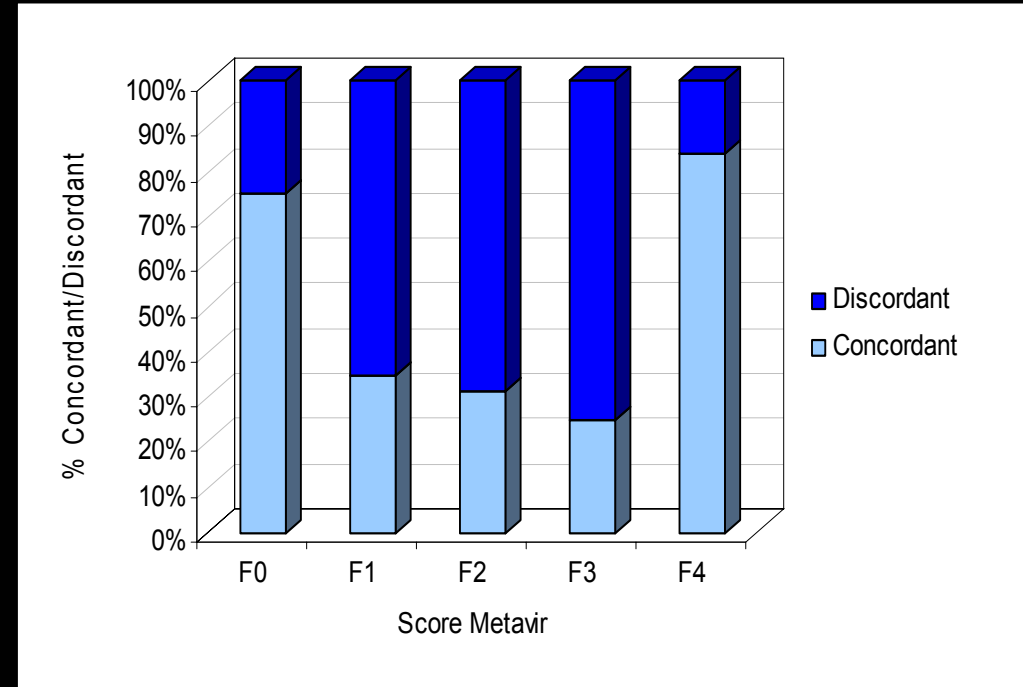
Etude rétrospectives 434 patients : Laparoscopie vs PBH			
	Laparoscopie	PBH	Erreur
Cirrhose	169	115	32%
Pas de cirrhose	265	263	0,8%
Détection de cirrhose : sensibilité de la PBH : 68% , spécificité : 0,8			

# Les limites de la PBH pour la détermination de la fibrose

Aire fibrose: 65%



Aire fibrose :15%



Discordance / concordance  
entre 3 anatomo pathologistes (n=234)

# Tests non-invasifs de fibrose actuels

System	N	Fibrose	AUROC	Sens	Spec	VPP	VPN
ELF	1021	Scheur $\geq 3$	0,80	90 %	41 %	99 %	92 %
<b>APRI</b>	192	Ishak $\geq 3$	0,88	41 %	95 %	88 %	64 %
Forns	476	MTV $> 2$	0,86	94 %	51 %	40 %	96 %
<b>Fibro Test</b>	<b>134</b>	<b>MTV <math>&gt; 2</math></b>	<b>0,87</b>	<b>87 %</b>	<b>59 %</b>	<b>63 %</b>	<b>85 %</b>
FibroSpect	402	MTV $> 2$	0,83	77 %	73 %	74 %	76 %
<b>SHASTA HIV</b>	95	Ishak $> 3$	0,87	88 %	72 %	55 %	94 %
<b>FibroScan</b>	<b>327</b>	<b>MTV <math>&gt; 2</math></b>	<b>0,79</b>	<b>56 %</b>	<b>91 %</b>	<b>88 %</b>	<b>56 %</b>
FibroScan/ FibroTest	183	MTV $> 2$ MTV $> 3$ MTV = 4	0,88 0,95 0,95				
<b>FIB-4 VIH</b>	<b>832</b>	<b>Ishak 0-1 Ishak 2-3 Ishak 4-6</b>	<b>0,76</b>	<b>70 %</b>	<b>90 %</b> <b>97 %</b>	<b>65 %</b>	

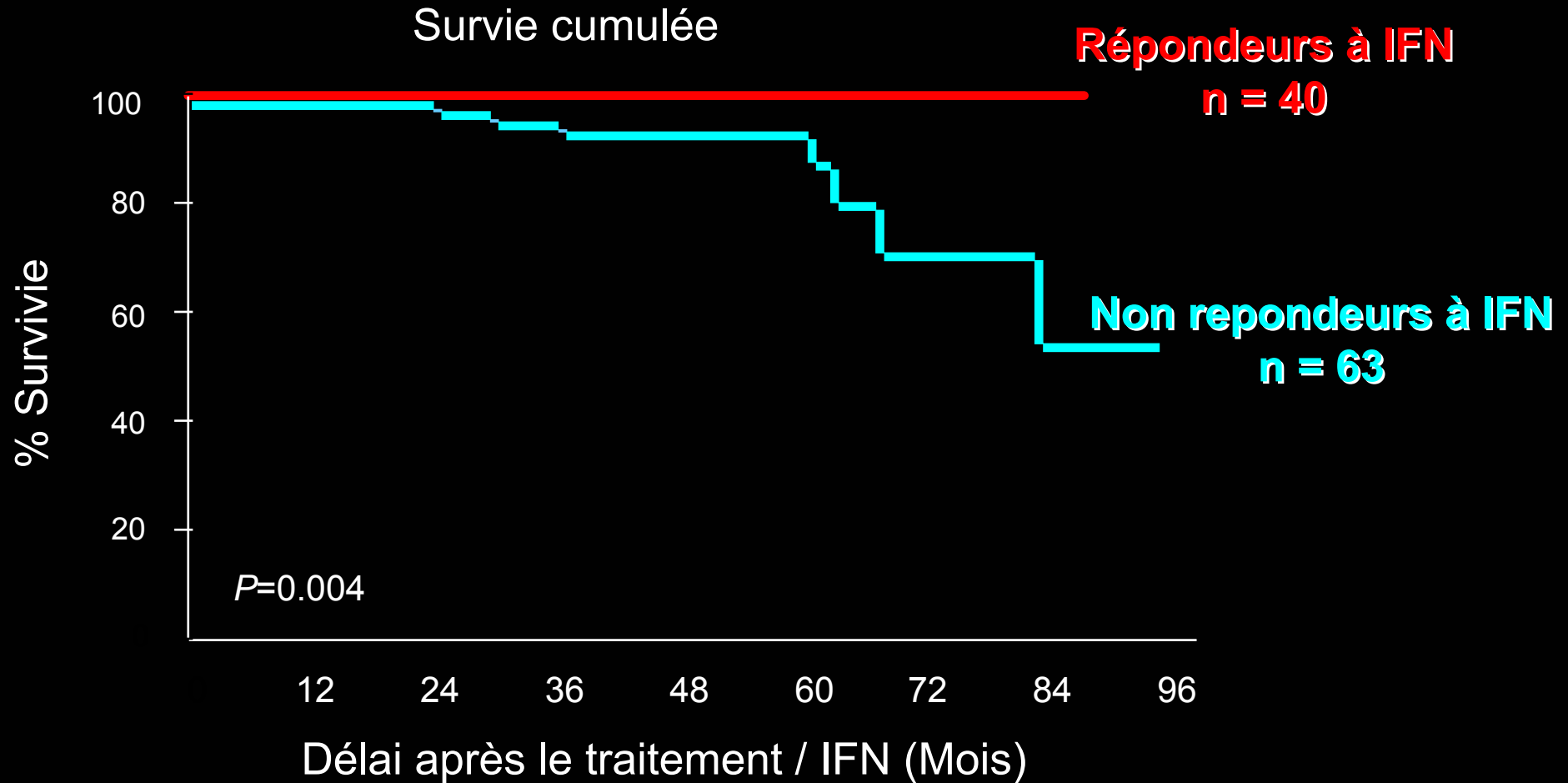
**Traitement**

# Traitement du VHB chez les patients Co-infectés

# Objectif du traitement anti-VHB

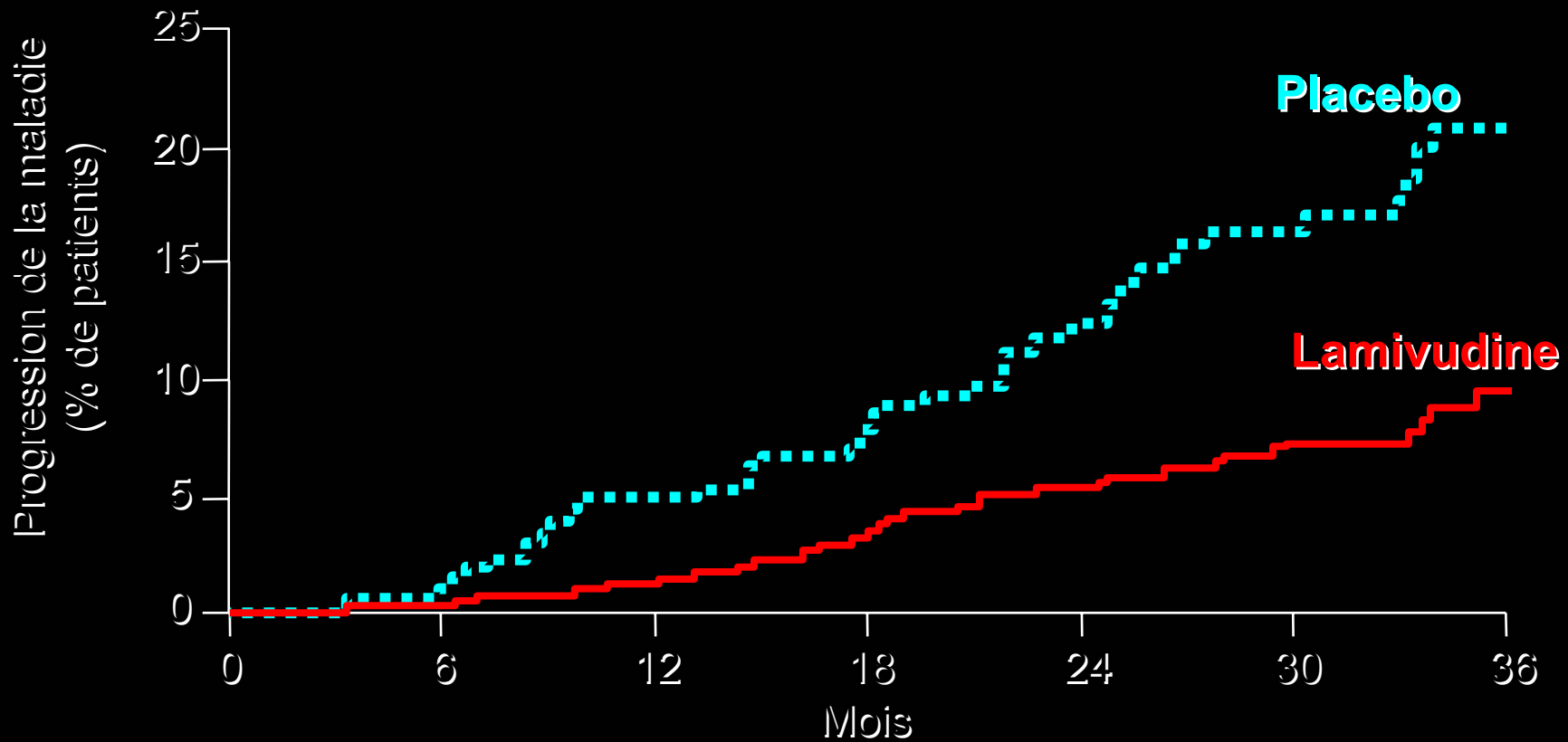
- L'objectif du traitement anti-VHB est de diminuer l'inflammation et arrêter ou diminuer la progression de la fibrose (afin de prévenir le développement de la cirrhose décompensée, du CHC et des décès pour cause hépatique) (AII)

# Suivi au long terme des patients avec une hépatite chronique B traités par IFN- $\alpha$



# Traitement par Lamivudine : progression de la maladie

## Kaplan Meier



Placebo	215	209	198	184	173	153	43
Lamivudine	436	429	417	400	385	347	122

# Traitements actifs contre le VHB

- Enregistrés en Europe

- IFN et PegIFN  $\alpha$ -2a
- Lamivudine (3TC)
- Adefovir dipivoxil (PMEA)
- Tenofovir (PMPA) → VIH

- Phase III

- PEG IFNs  $\alpha$ -2b
- Emtricitabine (FTC) → VIH
- Entecavir (ETV)
- Telbivudine (L-dT)

- Phase II → III

- Clevudine (L-FMAU)
- Elvucitabine (LFd4C)
- Valtorcitabine (Val-LdC)

- Autres

- MCC
- FLG
- Amdoxovir
- Cydofovir (HPMPC)
- DAPD
- LDC

# Interferons chez les patients co-infectés VIH-VHB

	<b>Pts</b>	<b>IFN <math>\alpha</math></b>	<b>Mois de traitement</b>	<b>CD4</b>	<b>ADN-VHB &lt; 6 log</b>	<b>Perte de l'AgHBe</b>
McDonald 87	14	2.5-10	6	-	-	0
Marcellin 93	10	3-5	4-6	20-858	2	2
Wong 95	12	10	6	No AIDS	1	1
Zylberberg 96	25	6	6	480 $\pm$ 234	9	2
Di Martino 02	26	5	6	331 $\pm$ 207	7	3
<b>Total</b>	<b>87</b>				<b>19 (26%)</b>	<b>8 (9%)</b>

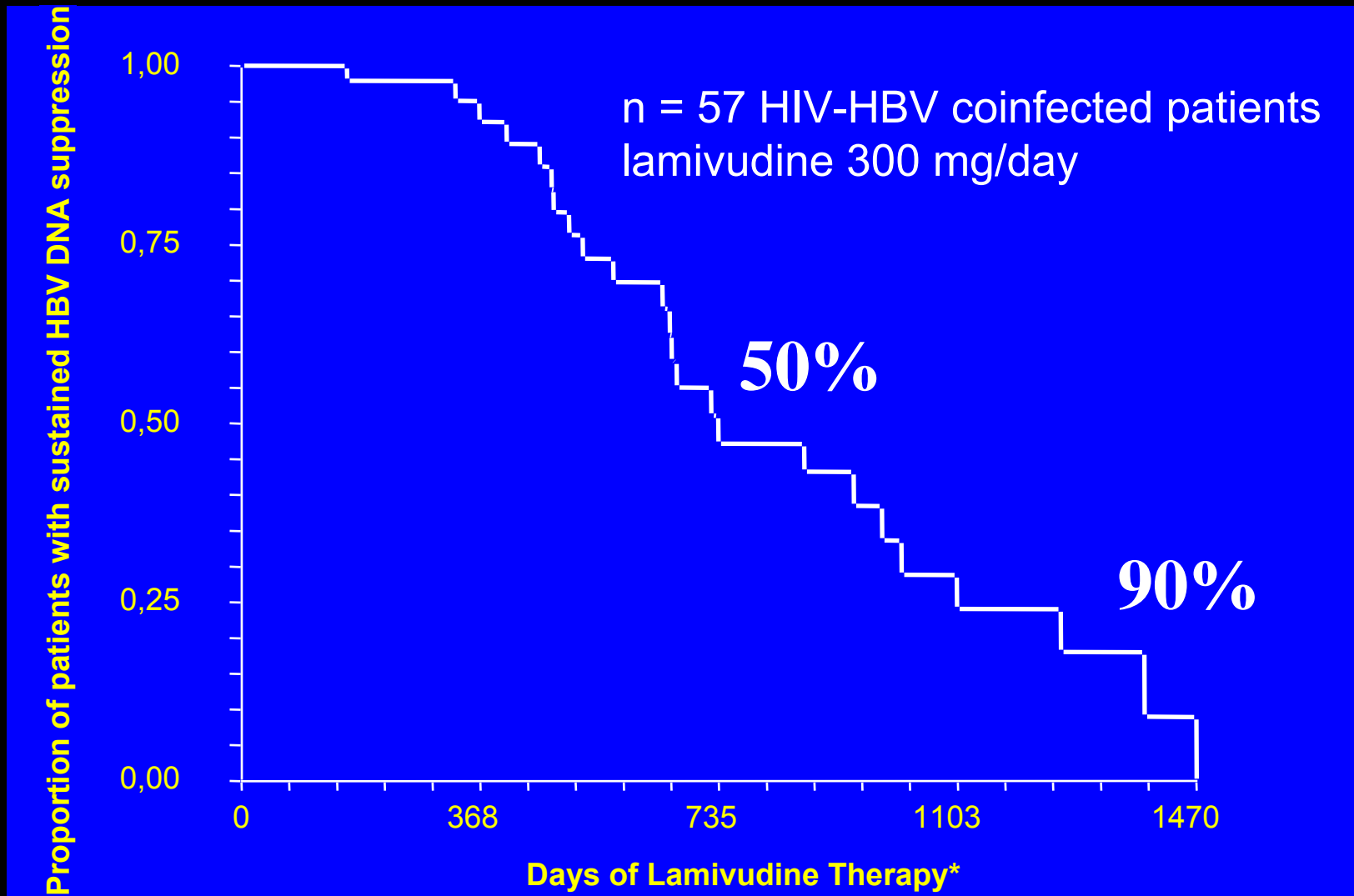
**Seroreversion AgHBe fréquente. Pas de perte AgHBs**

# Lamivudine chez les patients co-infectés VIH-VHB

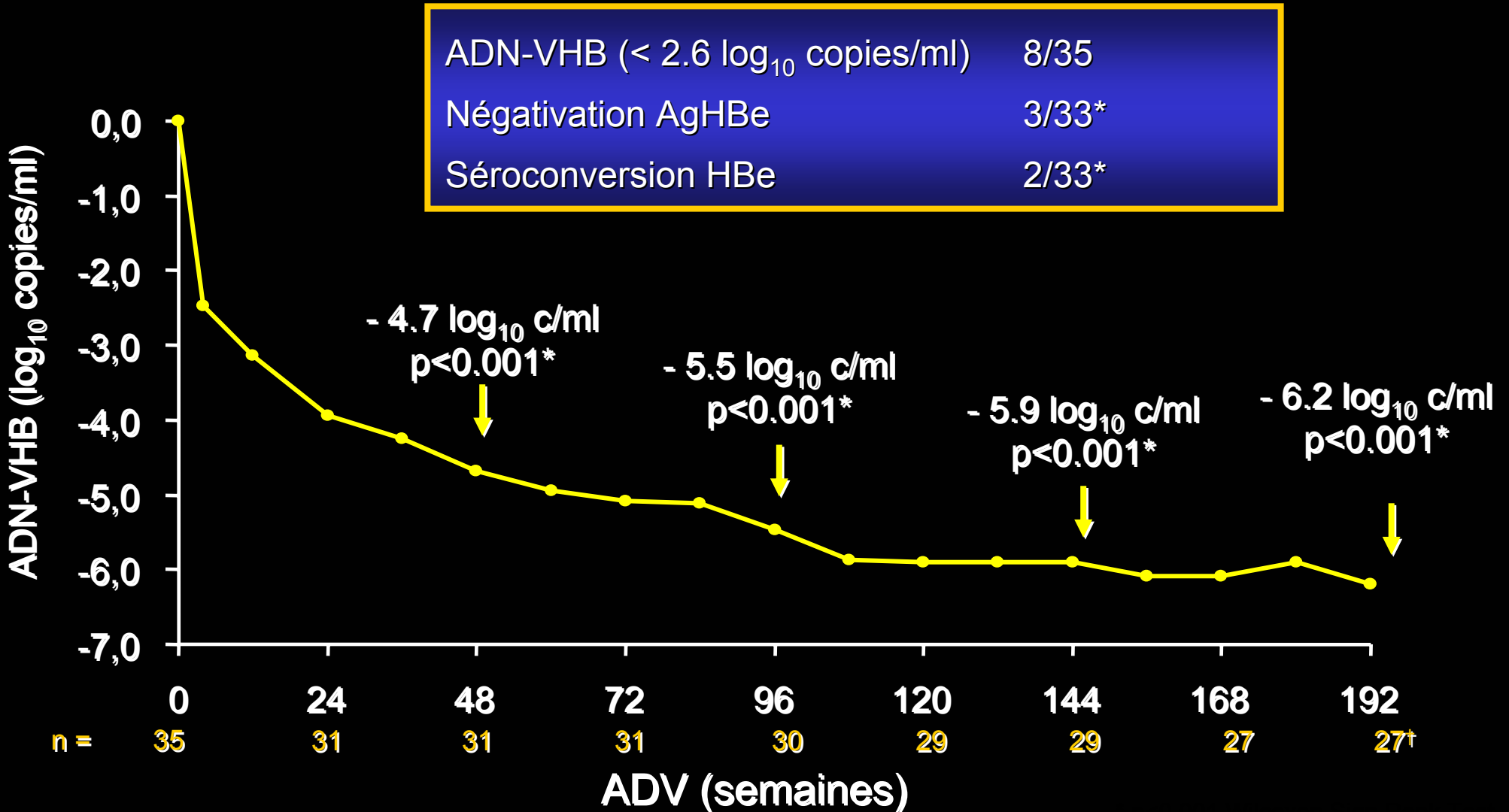
<b>Etude</b>	<b>Pts.</b>	<b>Durée de traitement par Lamivudine (Mois)</b>	<b>ADN-VHB « négatif »</b>	<b>seroconversion Anti-HBe</b>
<i>Dore, J Inf Dis 99</i>	97	52	40 %	7/32 (22 %)
<i>Hoff, Clin Inf Dis 01</i>	19	14	87 %	5/17 (29 %)
<i>Benhamou, Hepatology 99</i>	66	24	86 %	8/29 (28 %)

# Traitement de la coinfection VIH-VHB

## Lamivudine au long cours : induction de mutant



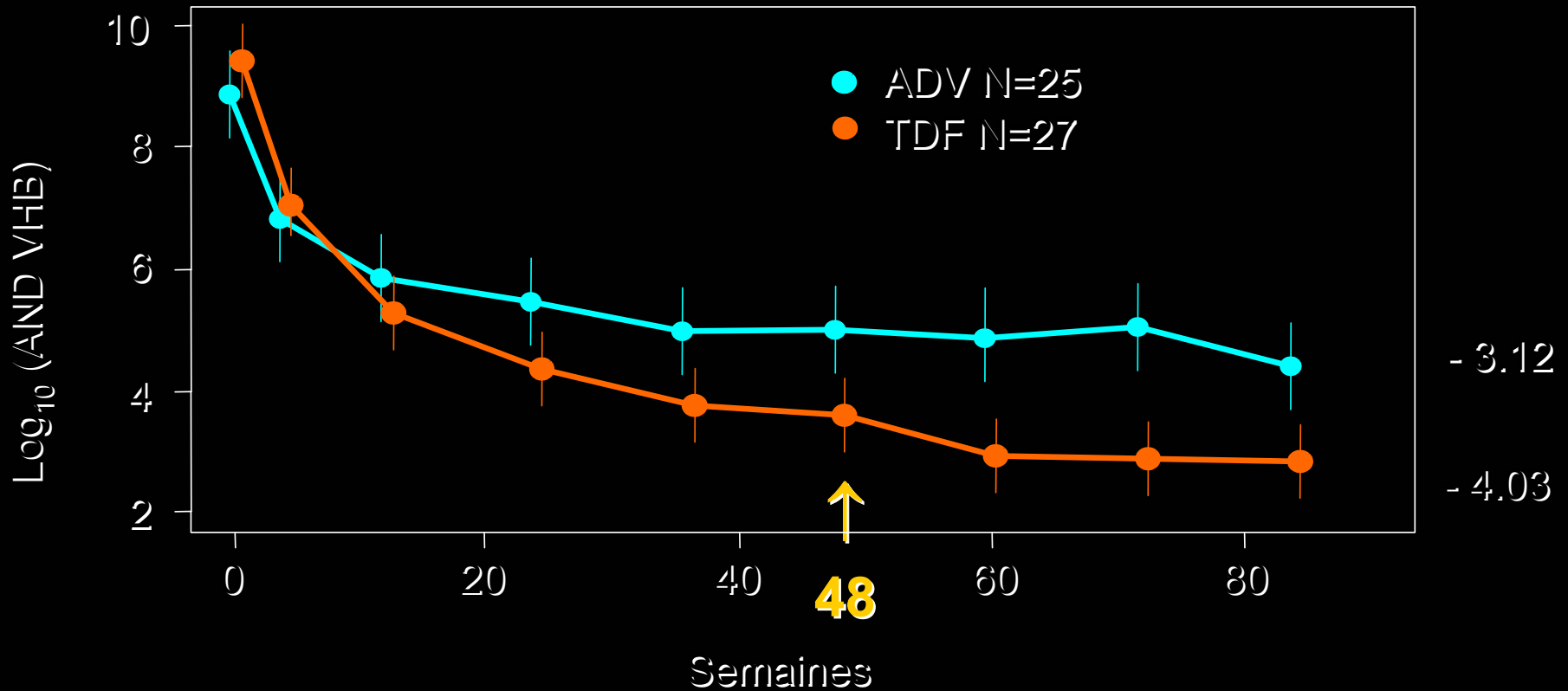
# ADV : VHB LAM-R



# ADV vs TDF

## chez les patients co-infectés VIH/VHB

### Moyenne ADN-VHB sérique



# VIH-VHB : traitement anti-VHB

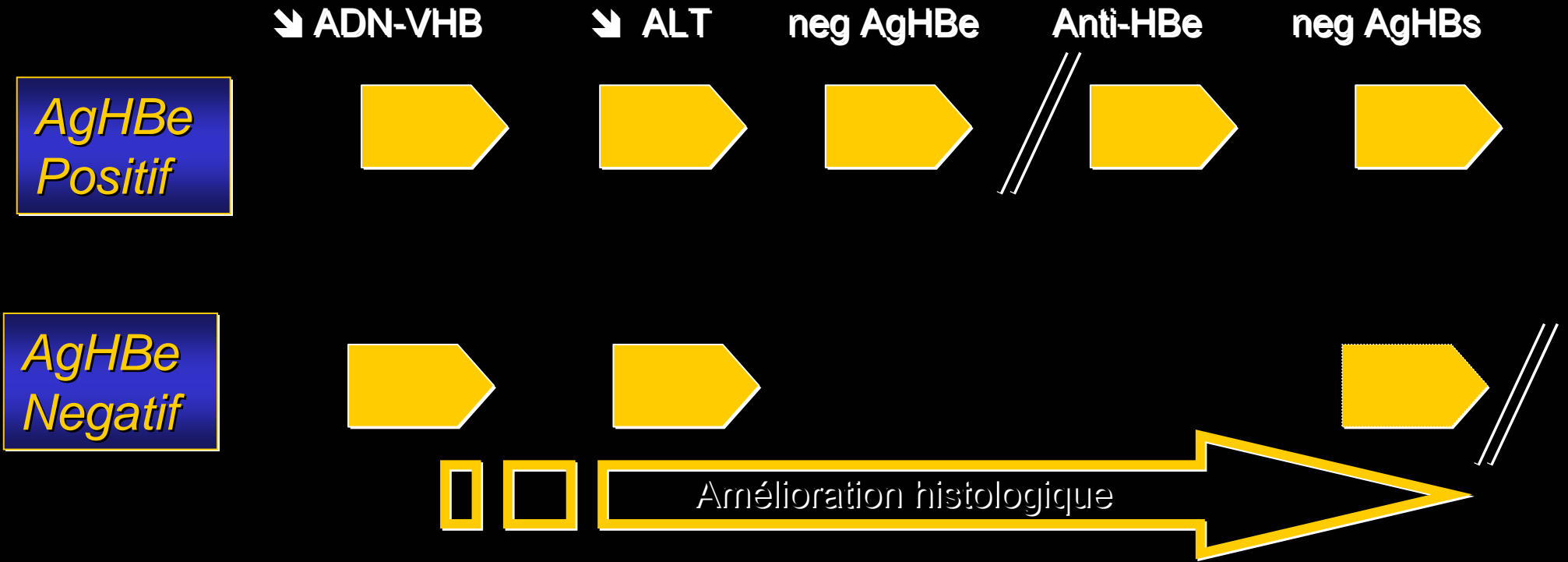
	IFN	LMV	ETV*	FTC	TDF*	ADV*
Nb. de patients	87	215	51	33	200	35
Durée (semaines)	12-24	48	24	48	24-48	48-144
Activité Anti-VHB	wt, preC	wt, preC	wt, preC, LMV-R	wt, preC	wt, preC LMV-R	wt, preC, LMV-R
⚡ ADN VHB (log cp/ml)	26 %**	2.7	3.6	3	4.4	4 - 5.4
Seroconv. HBe	9%	11%	?	?	4%	7%
Réponse ALAT	12-20 %	30-50 %	49 %	?	?	35-66 %
Amélioration Histologique	?	?	?	?	?	33-50 %

\* Ajouté à LMV dans la majorité des cas. \*\* < 6 log copies/ml

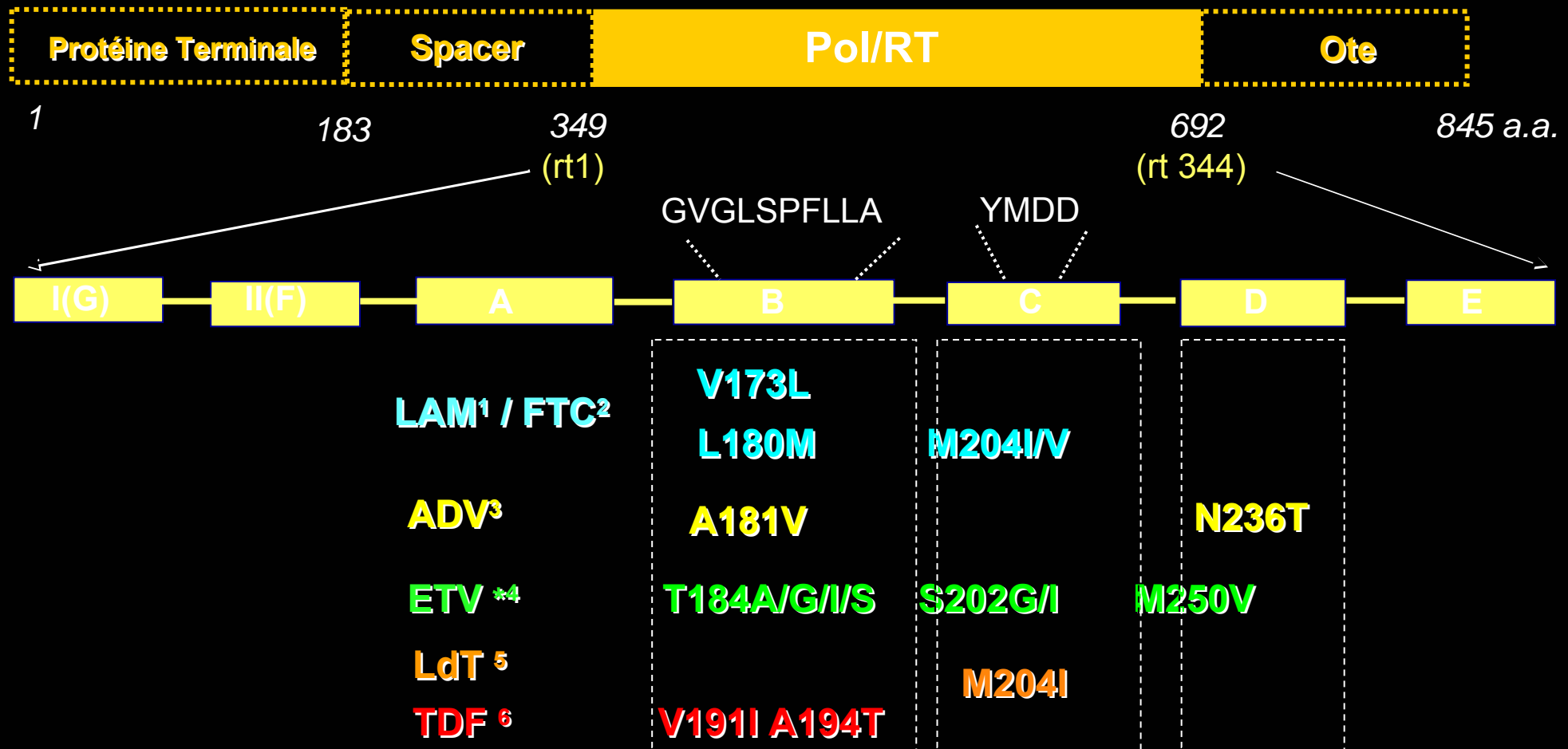
# Quand commencer le traitement ?

- Critères virologiques d'indication au traitement :
  - Chez les patients AgHBe+ :
    - seuil d'ADN-VHB > 20 000 UI/ml
  - Chez les patients AgHBe- (Ac anti HBe+):
    - seuil d'ADN-VHB > 2 000 UI/ml
  - Ces seuils sont basés sur des données de la mono-infection VHB, et peuvent être appliqués chez les patients co-infectés (BIII)
- Facteurs prédictifs de réponse
  - ALAT élevée, AgHBe+, Génotype A et B (pour IFN), absence de Cirrhose

# Critère d'évaluation de la réponse virologique



# Mutations identifiées associées à une résistance au traitement



\* toutes résistances ETC nécessitent mutation YMDD

<sup>3</sup> Qi X, et al. J Hepatol 2004, 40 (suppl 1): 20-21

<sup>4</sup> Tenney et al. AAC. 2004;48:3498-507

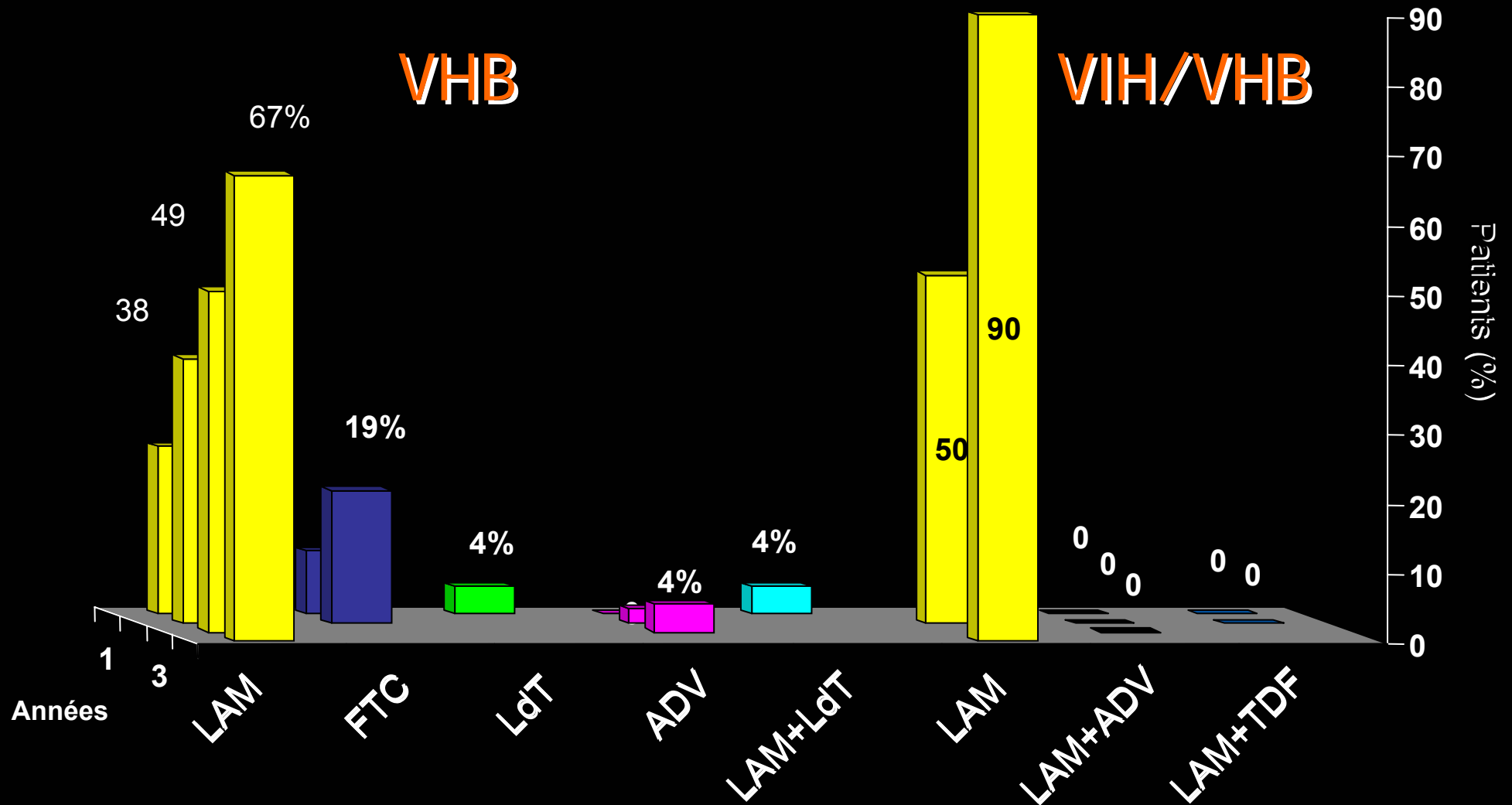
<sup>5</sup> Lai CL, et al. Hepatology 2003; 38: 262A

<sup>6</sup> Soriano V et al, AASLD 2004

<sup>1</sup> Allen MI, et al. Hepatology 1998; 27:1670-1677

<sup>2</sup> Gilead data on file

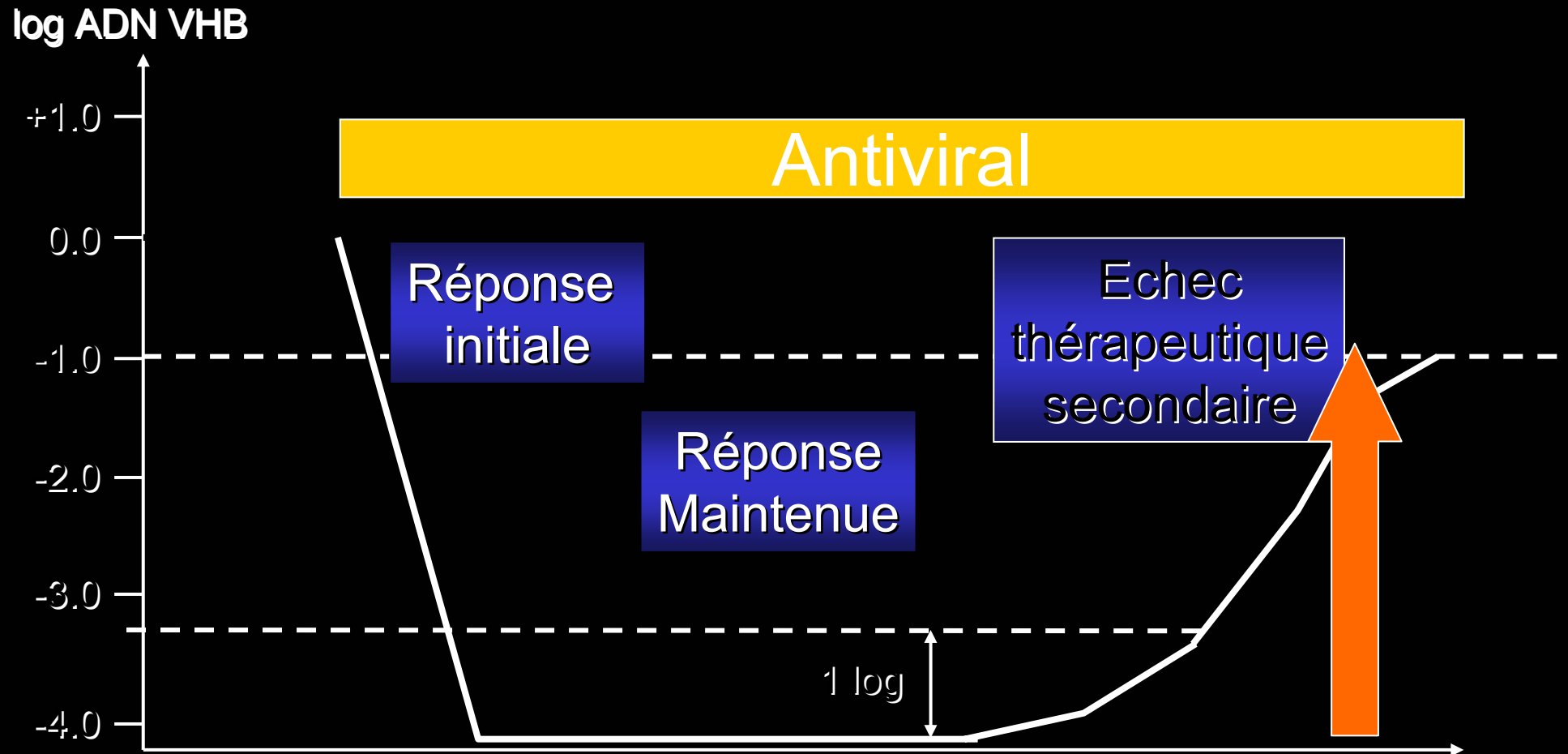
# Résistance VHB



# Monitoring

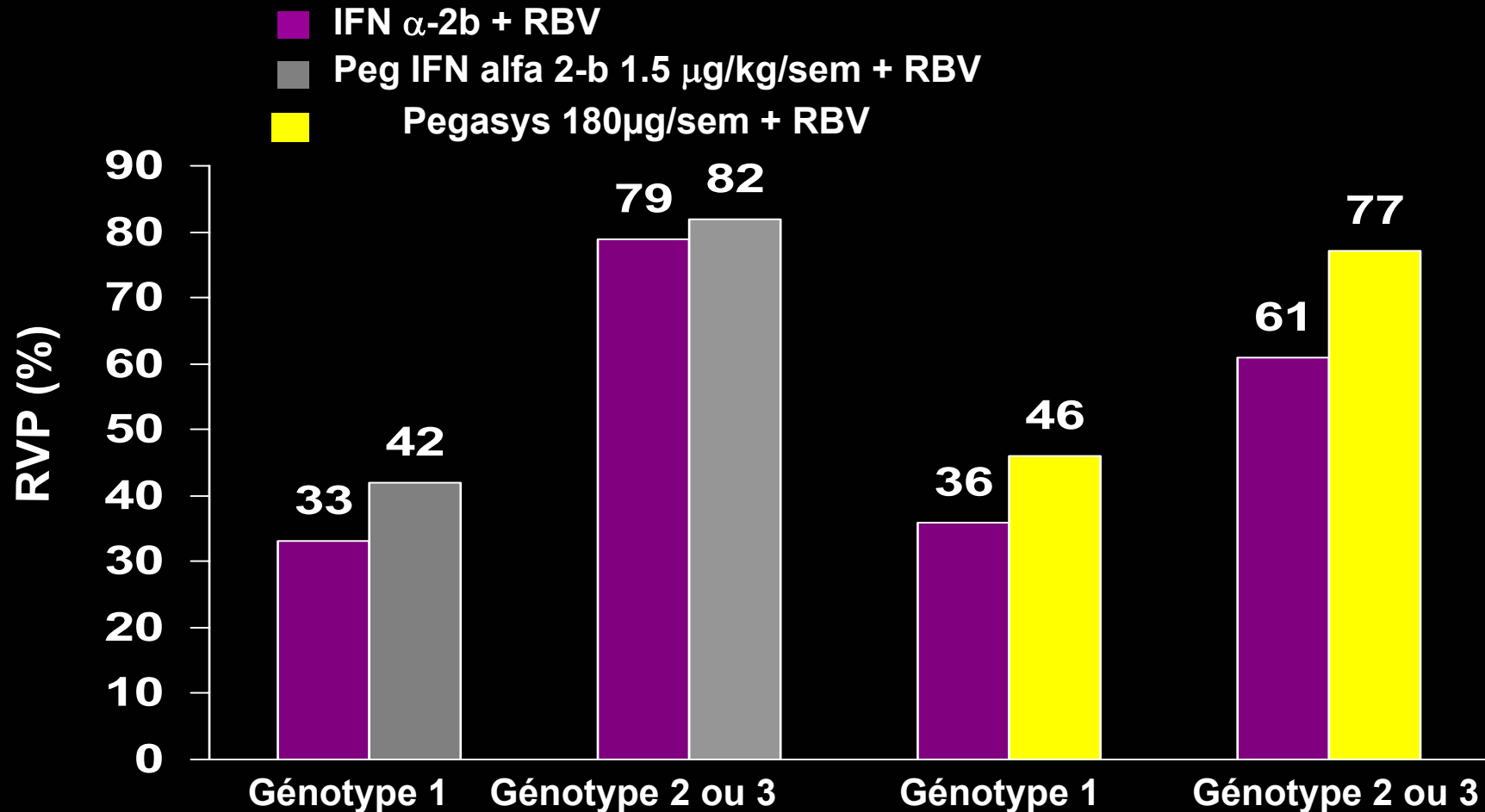
- Lors d'un traitement par IFN
  - Suivi de la tolérance
- Lors d'un traitement par nucleoside / nucleotide :
  - Réponse initiale : diminution d'au moins 1 log de l'ADN VHB dans les 3 mois
  - Recherche des résistances chez les patients observants qui ont une augmentation  $> 1$  log de l'ADN VHB
  - Evaluation de l'ADN VHB est indiqué tous les 3 mois
- Recommander fortement aux patients de ne pas arrêter le traitement anti-VHB (EII)

# Suivi du traitement antiviral : efficacité et résistance au traitement



# Traitement VHC

# Réponse virologique prolongée et génotype \*



Manns et al. *Lancet* 2001; 358: 958–965

Fried et al. *N Engl J Med* 2002;347:975-82

**\*Résultats issus de deux essais indépendants**

# Traitement

- Objectif :
  - Objectif principal :  
RVP = ARN VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (AI)
  - Chez les patients mono-infectés VHC suivis au long cours la RVP est associée à :
    - Éradication virale
    - Amélioration histologique
    - Diminution de la progression de la maladie hépatique (cirrhose, décompensation, CHC)

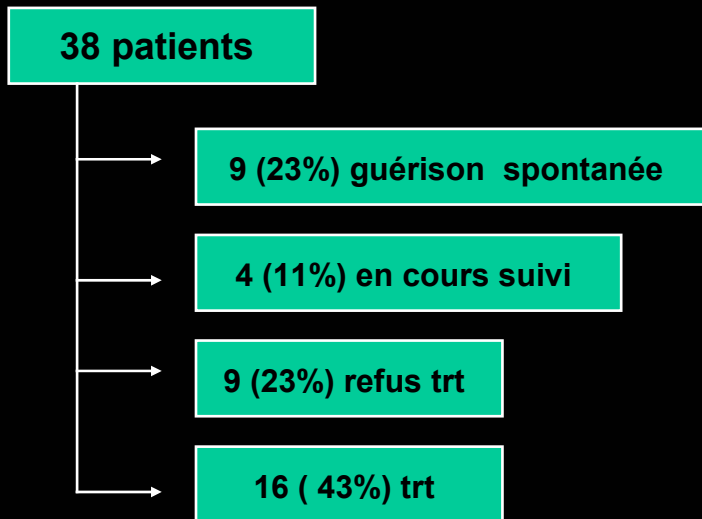
# Quand traiter l'hépatite aiguë ?

- Le traitement peut réduire le passage à la chronicité
- Si PCR VHC+ à S12 il est conseillé de commencer un traitement (CII)
- IFN pegylé ( $\pm$ RBV) est recommandé pendant 6 mois comme chez les patients mono-infectés VHC
- Mono ou bithérapie pegylée pas encore validée chez les patients co-infectés

## Hépatite aiguë C chez le patient VIH + : Histoire naturelle et traitement (1)

- Etude prospective de cohorte depuis 2002 :
  - 38 cas hépatite aiguë C chez patients VIH +
  - Séroconversion Ac anti VHC (6 mois) et/ou ARN VHC + (PCR) et/ou cytolyse
    - 6 hépatite aiguë ( 15%)
    - 13 surveillance CDAG (35%)
    - 19 cytolyse hépatique (50%)

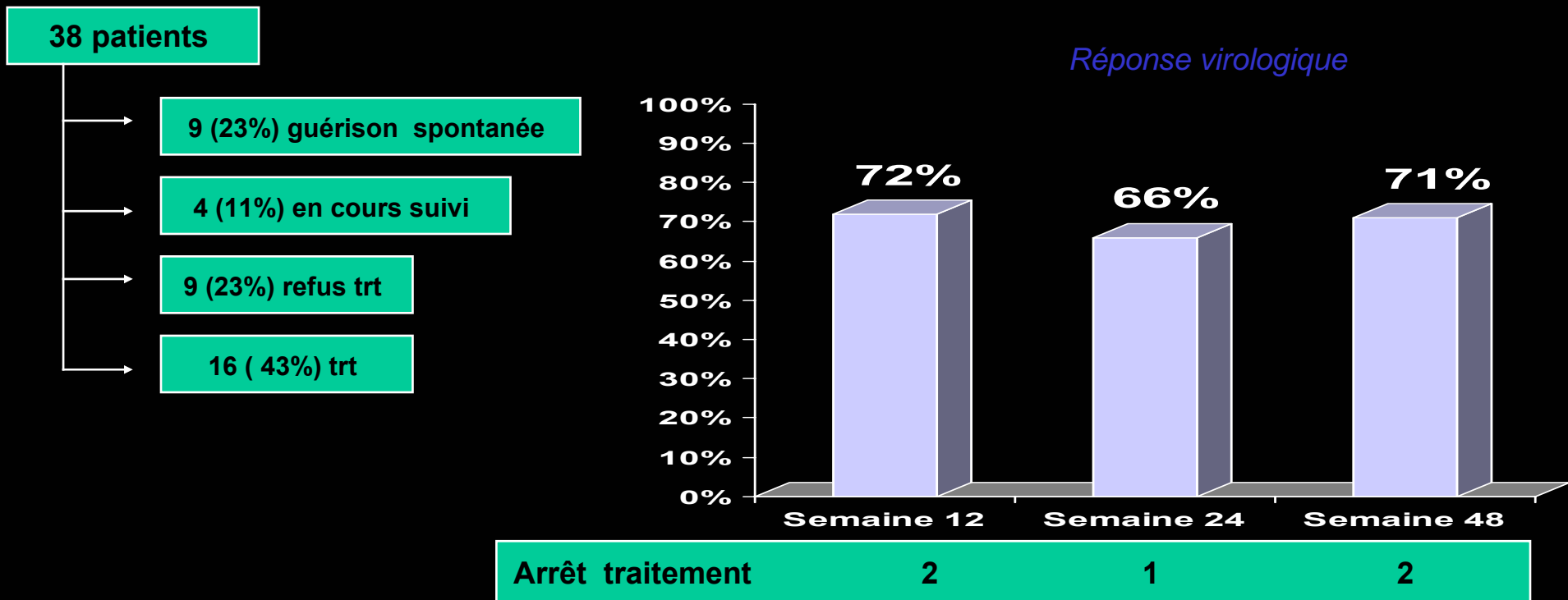
*Facteurs associés à la guérison spontanée du VHC*



	Guérison VHC	Infection persistante	P
Age	35	31	Ns
ARN VHC	5,49 log	6,07 log	Ns
CD4	6,34	5,42	Ns
ALAT (UI/l)	597	157	0,03

## Hépatite aiguë C chez le patient VIH + : Histoire naturelle et traitement (2)

- Etude prospective de cohorte depuis 2002 :
  - 38 cas hépatite aiguë C chez patients VIH +
  - Surveillance de 12 semaines
  - ARN VHC + à S12 : traitement interféron pégylé  $\alpha 2b$  1,5  $\mu\text{g/kg}$  /sem + Ribavirine ( $>10,5\text{mg/kg}$  /j) pendant 48 semaines



# Quand traiter l'hépatite chronique ?

- Si le traitement pour le VIH n'est pas nécessaire  
→ le traitement anti VHC est recommandé (AIII)
- Si taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>  
→ débiter ARV avant d'initier un traitement anti-VHC  
(AII)

# VHC / VIH

## Réponse virologique prolongée

Etude (nb)	IFN $\alpha$ /RBV	PEG IFN $\alpha$ /RBV
<b>ACTG</b> (106)	12%	27%
<b>APRICOT</b> (868)	12%	40%
<b>RIBAVIC</b> (420)	19%	27%
<b>Laguno</b> (95)	21%	44%

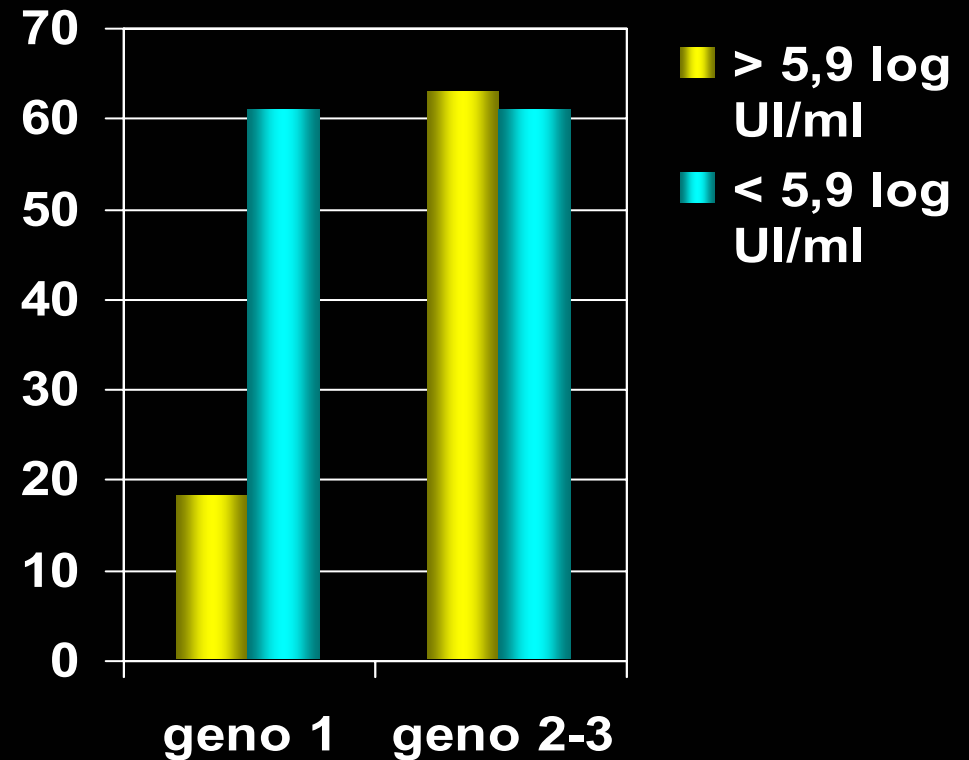
# Réponse virologique prolongée sous IFN –PEG alpha 2a / 2b + RBV

	F3-F4	Géno1-4	Géno 2-3
<b>ACTG</b> (106) (RBV 600mg-1g)	10%	14%	73%
<b>APRICOT</b> (868) (RBV 800mg)	12%	29%	62%
<b>RIBAVIC</b> (420) (RBV 800mg)	40%	17%	43%
<b>Laguno</b> (95) (RBV 1-1,2g)	30%	38%	53%

# Profil de meilleur réponse au traitement VHC chez un patient VIH

## Facteurs prédictifs d'un RVP

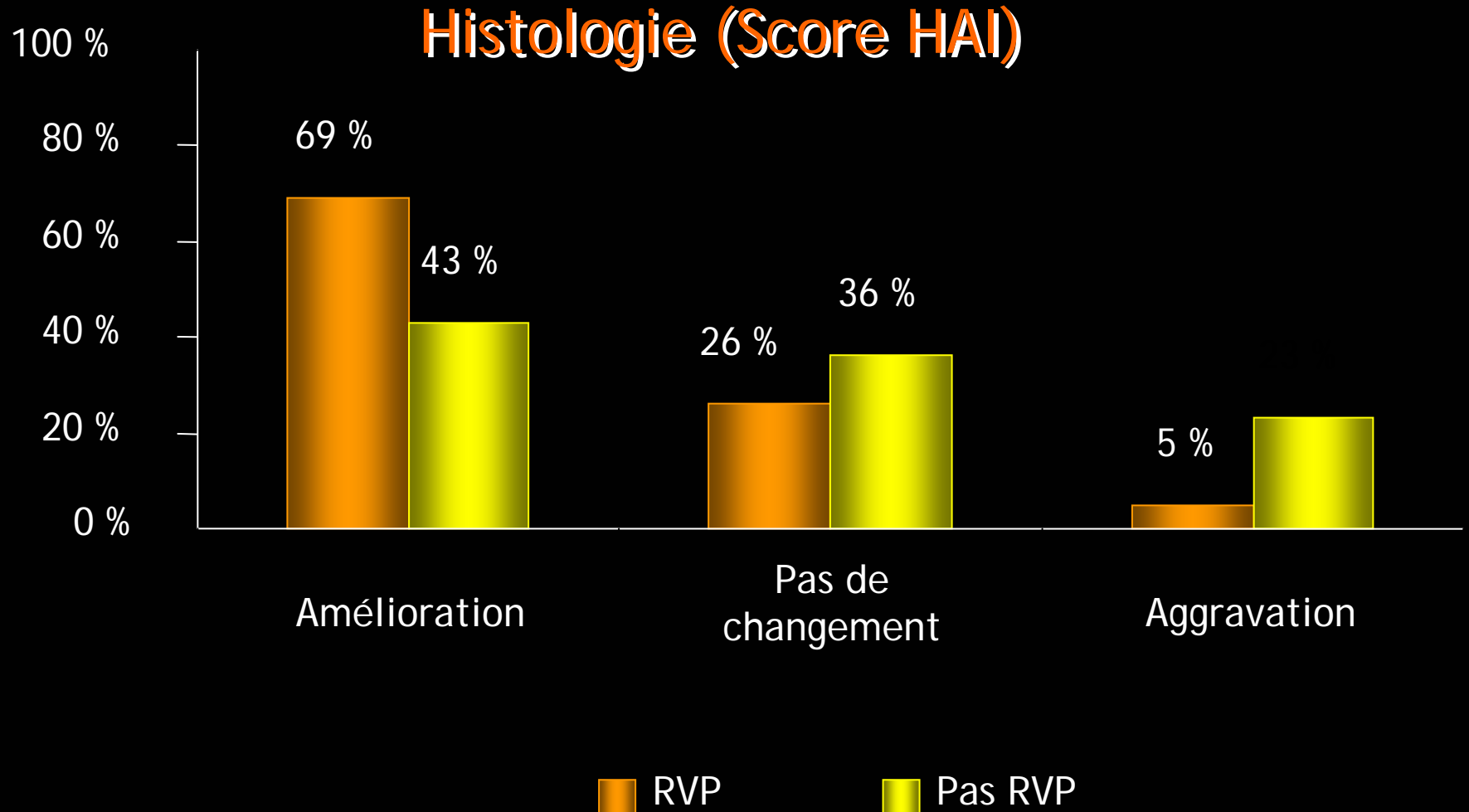
- Génotype non-1 (APRICOT, RIBAVIC )
- APRICOT : ARN VHC  $\leq 5,9 \log_{10}$  UI/ml
- RIBAVIC : ARN VHC  $\leq 5,7 \log_{10}$  UI/ml (pour les génotypes 1)



# Profil de meilleur réponse du traitement anti-VHC chez les patients VIH

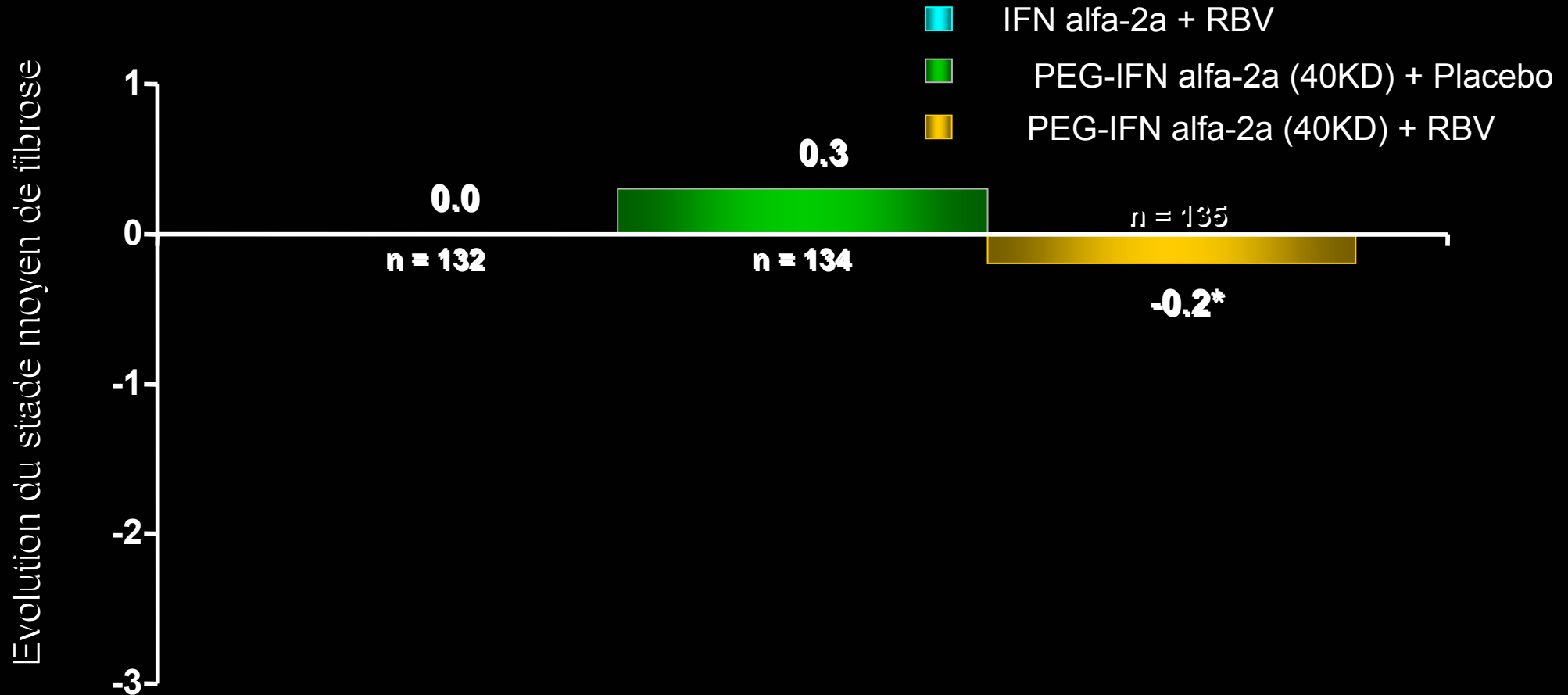
- **Facteurs prédictifs de RVP :**
  - **Absence d'IP**
  - age  $\leq$  40 ans
  - ALAT  $>$  3N
- **Non prédictifs :**
  - CD4+, poids, l'histologie hépatique (APRICOT, RIBAVIC)
  - Peu d'études avec CD4  $<$  200/mm<sup>3</sup>

# PEG IFN $\alpha 2a$ + RBV : réponse histologique (Etude APRICOT)



# PEG-IFN alfa-2a + RBV :

## Réponse histologique stade de fibrose



\*P = 0.006 vs PEG-IFN alfa-2a (40KD) + Placebo

# Arrêts de traitement chez les co infectés

	IFN $\alpha$ /RBV	PEG IFN $\alpha$ /RBV
<b>ACTG</b> (106)	<b>12%</b>	<b>12%</b>
effets secondaires	12%	12%
Non réponse	-	-
<b>APRICOT</b> (868)	<b>39%</b>	<b>27%</b>
ES	14%	12%
Non réponse	12%	2%
<b>RIBAVIC</b> (420)	<b>37%</b>	<b>35%</b>
ES	16%	17%
Non réponse	2%	8%
<b>Laguno</b> (95)	<b>23%</b>	<b>27%</b>
ES	14%	23%
Non réponse	-	-

# Ribavir- ANRS HC02

## Interactions avec les HAART : toxicité mitochondriale

- 6 pancréatites aiguës ( 1 avec hyperlactatémie)
- 7 hyperlactatémies (hospitalisés)
- 4 suspicions d' hyperlactatémie

Association avec un traitement par Didanosine

ddI	d4T	% avec TM
oui	oui	24% (12/50)
oui	non	7% (3/30)
non	oui	0% (0/114)
non	non	2% (2/98)

**Risque de TM en analyse multivariée**

**RR pour ddi = 23 [95% CI : 5-105]**

# Traitements ARV concomitants

## ▪DDI

Contre-indiqué en cas de cirrhose et/ou lors d'un traitement par  
Peg IFN + RBV *Carrat et al. JAMA 2004; 292: 2839-2848*

## ▪AZT

Doit être évité à cause d'un risque accru d'anémie et de neutropénie  
*Alvarez D et al. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections  
(Abstract #: P-192). Boston, MA USA, February 22–25, 2005*

## ▪D4T

Ne doit pas être utilisé en association avec la ddl

▪IP Impact favorable sur la fibrose et bonne tolérance hépatique  
impact négatif sur la RVP retrouvé dans une seule étude (Ribaviric)

*Benhamou Y et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C  
virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. Hepatology 2001;34:283-7.*

▪NVP nevirapine doit être utilisée avec prudence  
risque de toxicité hépatique à l'initiation du traitement

# Gestion des effets indésirables

L'observance du traitement anti-VHC améliore la RVP

- Des efforts doivent être faits pour :
  - Maintenir des doses optimales de PegIFN et de RBV
  - Gérer les effets indésirables
    - Paracétamol (+/- AINS) pour syndrome pseudo-grippal (AII)
    - EPO pour anémie sévère (BI)
    - Facteurs de croissance pour neutropénies sévères (CIII)
    - Antidépresseurs antisérotoninergiques en cas de dépression (AII)
    - Hormones thyroïdiennes de substitution en cas d'hypothyroïdie (AII)
    - Béta-bloquants pour symptômes d'hyperthyroïdie (CIII)

# Transplantation chez des malades coinfectés VIH-VHC

■ Expérience de Paul-Brousse chez 23 malades VIH-VHC transplantés (2000-2004)

■ 18 malades en vie

■ 5 décès :

- M2 → pancréatite aiguë
- M2 → hémorragie cérébrale
- M4 → insuffisance hépatocellulaire
- M11 → cancer du pancréas
- M22 → insuffisance hépatocellulaire

■ Stéatose microvésiculaire

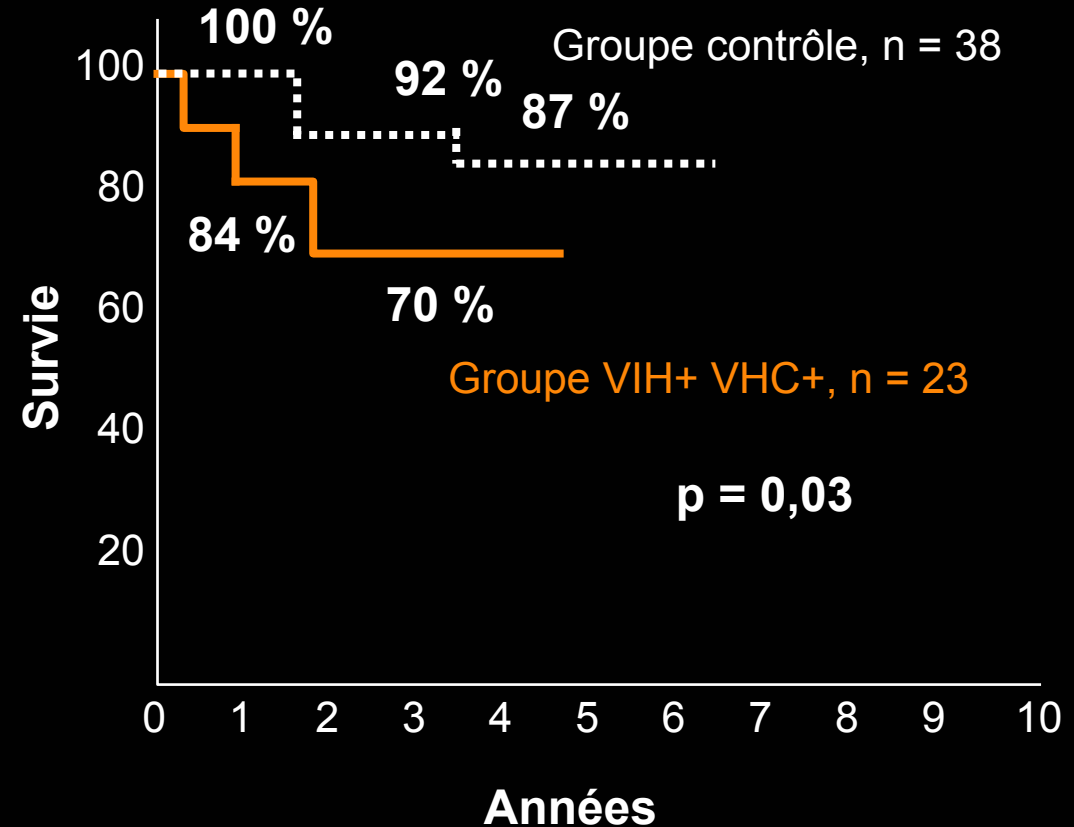
toxicité mitochondriale : 8 malades sur 19

↘ ADNmt, 7 patients sur 10 analysés

↘ complexe IV de la chaîne respiratoire,  
2 malades sur 5 analysés

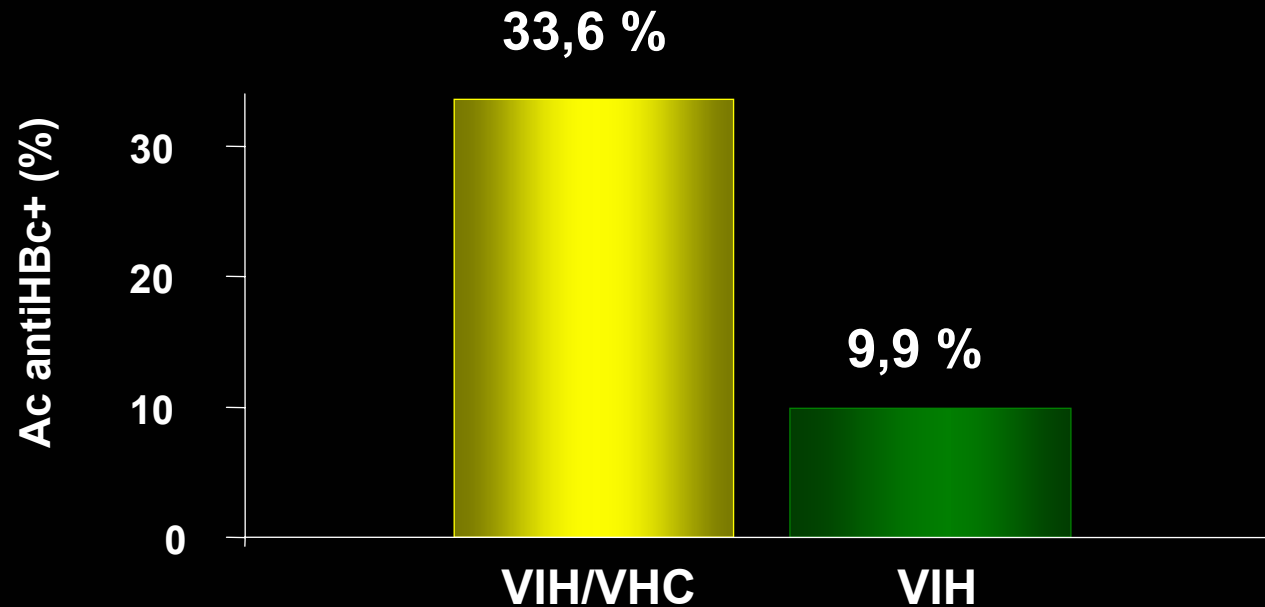
■ Récidive VHC

- 2 malades F4, 2 F3, 3 F2

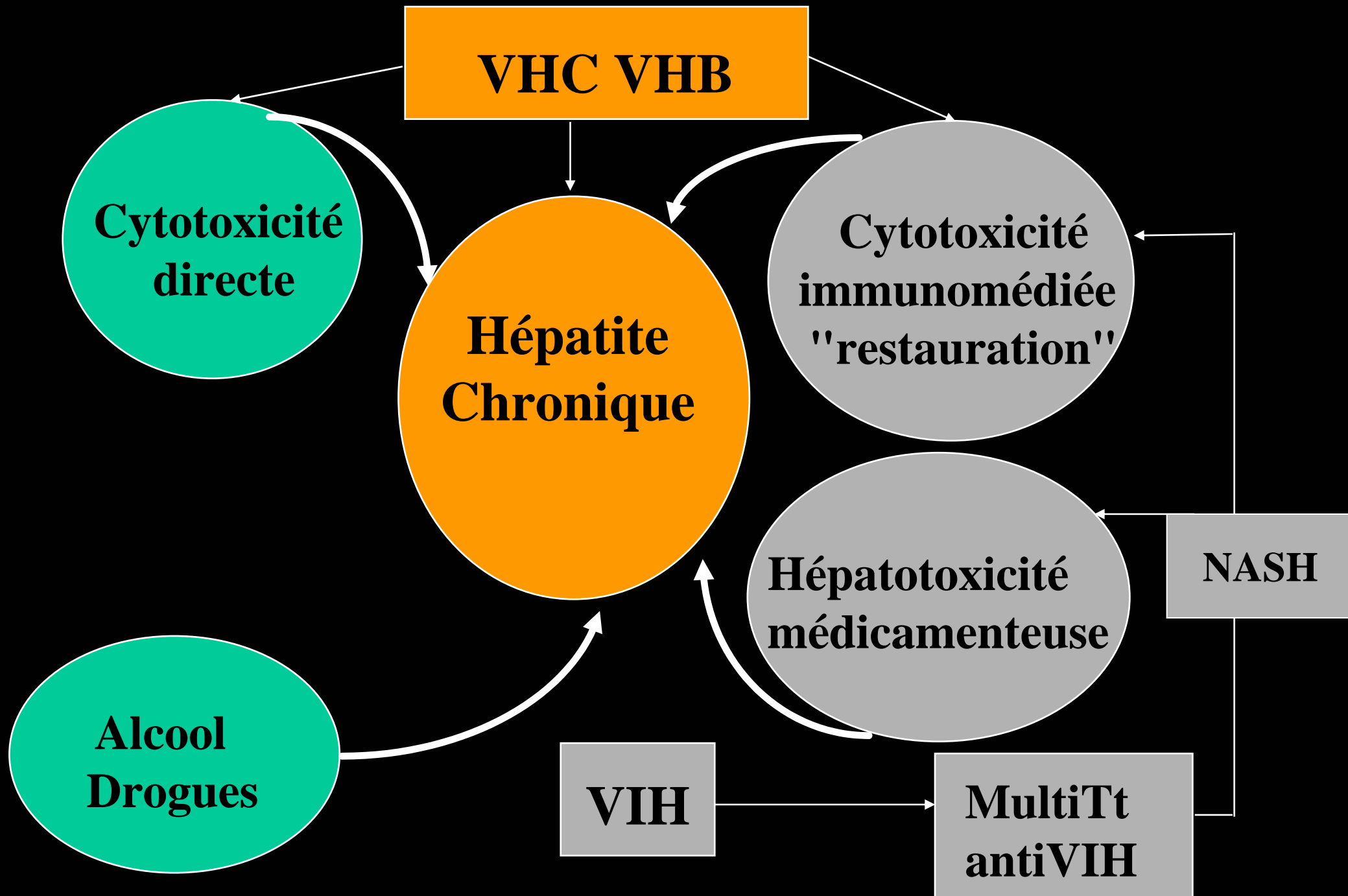


# Infection occulte VHB chez les patients VIH :

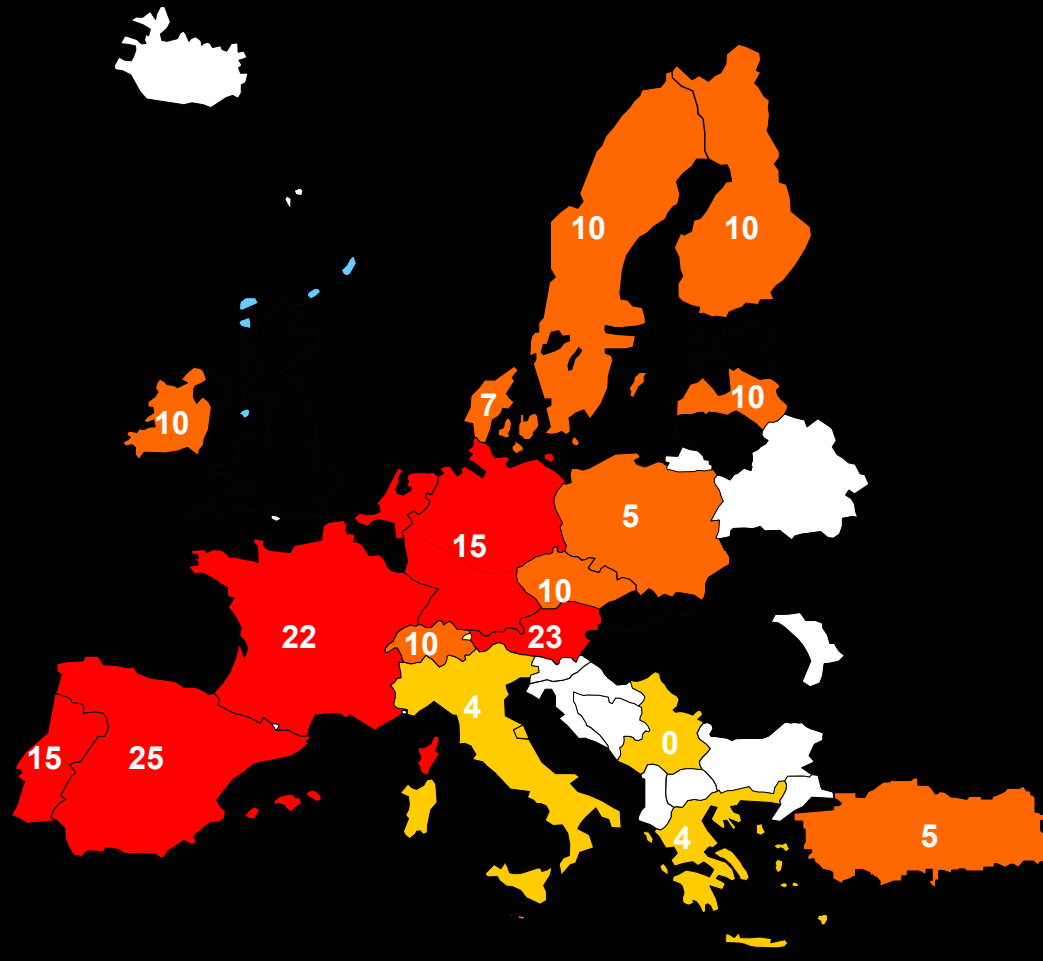
## Rôle délétère et importance Ac antiHBs



- **La cirrhose est présente chez 30/190 (15,8%) patients Ac anti-HBc+ versus 1,5 % Ac anti-HBc-**
  - tous les patients cirrhotiques étaient VHC+
  - la cirrhose n'est pas liée à la présence d'ADN VHB dans le sérum



# Pourcentage de patients co-infectés VIH-VHC traités ou ayant été traités pour leur VHC



Prévalence du VHC chez les patients VIH  
(1685/4957 patients = 33,9 %)

Régions :

Sud : 44,9 %

Centre : 22,9 %

Nord : 24,5 %

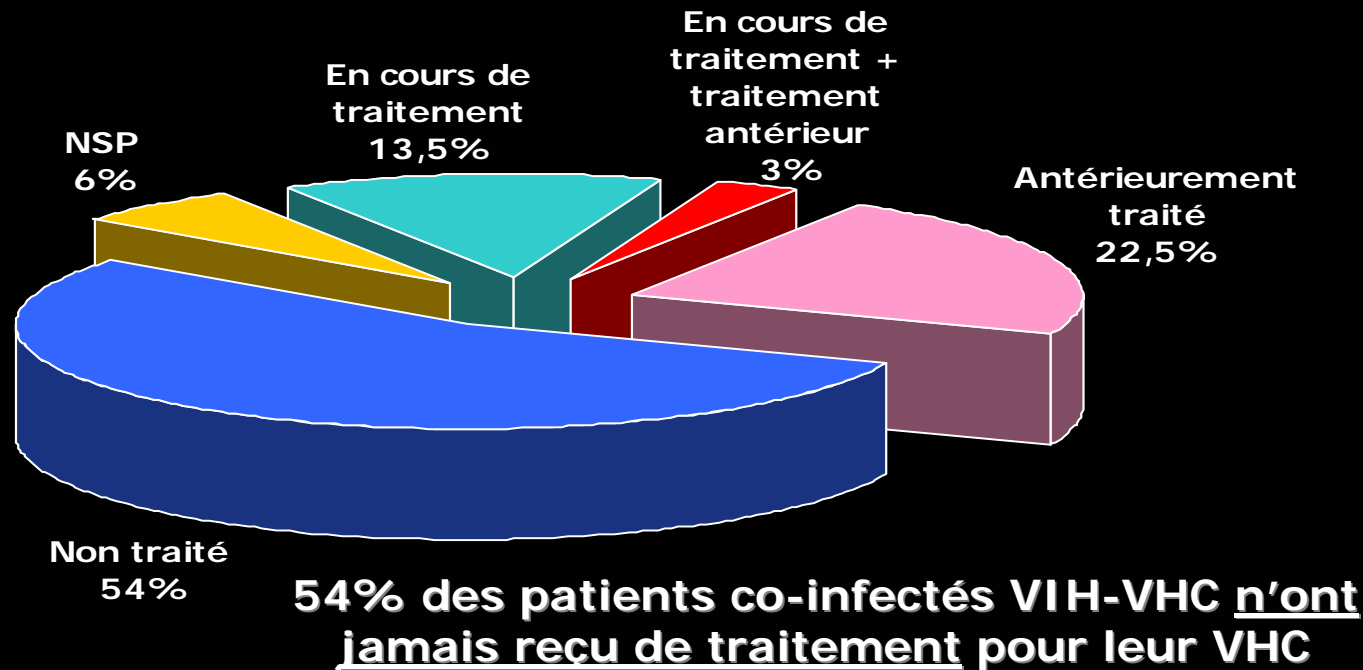
Est : 47,7 %

EuroSIDA, 2003



# Traitement du VHC chez les patients VIH

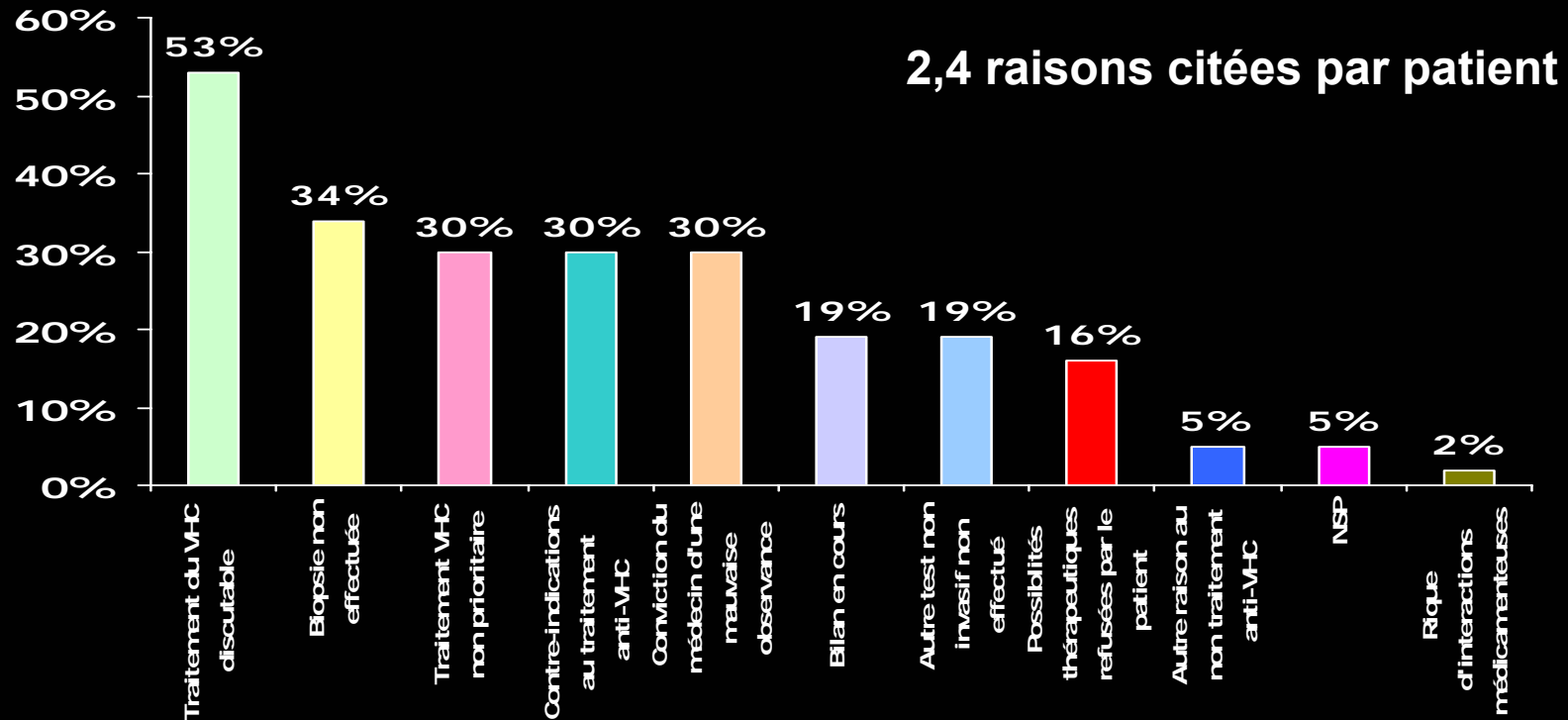
- Enquête du 22/11 au 29/11 2004
- 71 praticiens, 380 dossiers analysés





# PATIENTS VHC NON TRAITES

- LES RAISONS DU NON TRAITEMENT (n=205)



# Hospital mortality in HIV-infected patients

Hospital Carlos III, Madrid

